

DOCKET NO. 2292-038-0 PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Masaji ISHIGURO, et al.

SERIAL NO.: New U.S. PCT Application

FILED: Herewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP96/00366

INTERNATIONAL FILING DATE: FEBRUARY 19, 1996

FOR: PENEM DERIVATIVES AND ANTIMICROBIAL AGENT CONTAINING THE
SAME

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

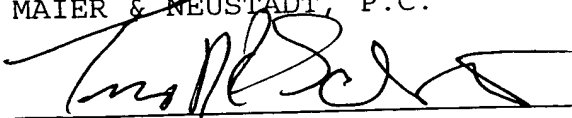
In the matter of the above-identified application for
patent, notice is hereby given that the applicant claims as
priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO.:</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
JAPAN	7/52054	17 FEBRUARY 1995

Certified copies of the corresponding Convention
application(s) were submitted to the International Bureau in PCT
Application No. **PCT/JP96/00366**. Receipt of the certified copy(s)
by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule
17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached
PCT/IB/304.

Respectfully submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618

Crystal Square Five
Fourth Floor
1755 Jefferson Davis Highway
Arlington, Virginia 22202
(703) 413-3000

Timothy R. Schwartz, Ph.D.
Registration No. 32,171

19.02.96

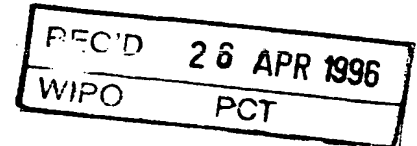
日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1995年 2月17日



出 願 番 号
Application Number:

平成 7年特許願第052054号

出 願 人
Applicant (s):

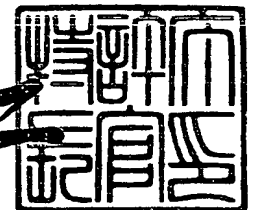
サントリー株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1996年 3月29日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

清川 佑



出証番号 出証特平08-3015894

【書類名】 特許願

【整理番号】 9510003

【提出日】 平成 7年 2月17日

【あて先】 特許庁長官 高 島 章 殿

【発明の名称】 ペネム誘導体およびこれを含有する抗菌剤

【請求項の数】 14

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー
一株式会社生物医学研究所内

【氏名】 石黒 正路

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー
一株式会社生物医学研究所内

【氏名】 中塚 隆

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー
一株式会社生物医学研究所内

【氏名】 田中 里枝

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー
一株式会社生物医学研究所内

【氏名】 並川 耕士

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー
一株式会社生物医学研究所内

【氏名】 松木 伸介

【特許出願人】

【識別番号】 000001904

【氏名又は名称】 サントリー株式会社

【代表者】 鳥井 信一郎
【代理人】
【識別番号】 100086324
【弁理士】
【氏名又は名称】 小野 信夫
【手数料の表示】
【納付方法】 予納
【予納台帳番号】 007375
【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9202761

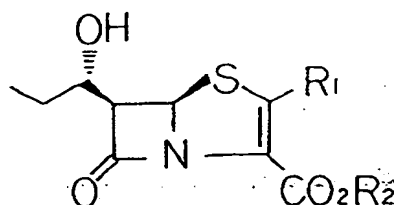
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ペネム誘導体およびこれを含む抗菌剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式 (I) :

【化1】



(I)

(式中、 R_1 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換のアシルチオ基または水素原子を示し、 R_2 は水素原子またはカルボキシ基の保護基を示す)

で表されるペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

【請求項2】 一般式 (I) において、 R_1 が置換もしくは無置換の複素環チオ基である請求項第1項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

【請求項3】 置換もしくは無置換の複素環基がピロリジニル基である請求項第2項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

【請求項4】 置換もしくは無置換の複素環基が (S) -ピロリジン-3-イル基である請求項第2項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

【請求項5】 置換もしくは無置換の複素環基がピペリジニル基である請求項第2項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

【請求項6】 置換もしくは無置換の複素環基がピペリジン-4-イル基である請求項第2項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

【請求項7】 置換もしくは無置換の複素環基がピペリジン-3-イル基である請求項第2項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

【請求項8】 一般式(I)において、 R_1 が置換もしくは無置換のアルキルチオ基である請求項第1項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

【請求項9】 置換もしくは無置換のアルキル基が低級アルキル基である請求項第8項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

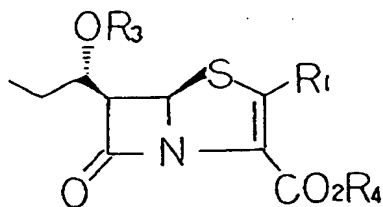
【請求項10】 一般式(I)において、 R_1 が置換もしくは無置換のアリールチオ基である請求項第1項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

【請求項11】 一般式(I)において、 R_1 が置換もしくは無置換のアリール基である請求項第1項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

【請求項12】 一般式(I)において、 R_1 が置換もしくは無置換の複素環基である請求項第1項記載のペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

【請求項13】 次の一般式(II)：

【化2】



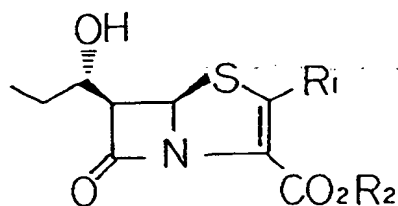
(II)

(式中、 R_1 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ

基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換のアシルチオ基または水素原子を示し、 OR_3 は保護された水酸基を示し、 R_4 はカルボキシル基の保護基を示す)で表される化合物。

【請求項14】 次の一般式 (I) :

【化3】



(I)

(式中、 R_1 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換のアシルチオ基または水素原子を示し、 R_2 は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示す)

で表されるペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩を有効成分とする抗菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、新規なペネム化合物に関し、更に詳細には、各種の微生物に対する抗菌活性を有するとともに、近年、院内感染症の原因として問題となっているメチシリン耐性黄色ぶどう球菌(MRSA)に対しても有効性を持ち、医薬品のみならず動物薬として広範囲に使用されうるペネム化合物およびこれを有効成分と

する抗菌剤に関する。

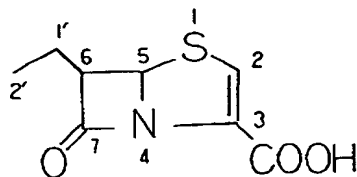
【0002】

【従来の技術】

以前よりペネム系抗生物質は、広くかつ強い抗菌活性を有するので、数多くの研究がなされている。その結果から、ペネム化合物は、基本骨格上の3個の不斉炭素、すなわち、慣用的に用いられている下記のペネム骨格に基づく番号で1'位、5位、6位の立体配置の組み合わせや2位の置換基の種類などによってその抗菌活性が大きく変化することが明らかにされている（例えば、Chemistry and Biology of β -lactam Antibiotics, vol.2(1982) p.311-361, Eds. R. B. Morin and M. Gorman, Academic Press, New York）。

【0003】

【化4】



【0004】

そして、立体配置が（1' R, 5 R, 6 S）であるものが最も活性が強いとされ（例えば、薬学雑誌、107巻、175頁（1987年））、現在知られているペネム系化合物のほとんどがこの立体配置を有している。

【0005】

また、6位の置換基がヒドロキシエチル基であり、かつその立体配置が（1' S, 5 R, 6 R）である化合物について活性が報告されているが（Tetrahedron Letters, (1981)p.3485）、その活性は十分なものでない。更に、6位のヒドロキシアルキルの立体配置が（1' R, 5 R, 6 S）であっても、アルキル基がブロピル基以上の化合物は、その活性がほとんど欠失していることも知られている（特開昭60-22486号および Chemistry and Biology of β -lactam A

ntibiotics, vol.2(1982) p.357, Eds.R.B.Morin and M.Gorman, Academic Press, New York)。

【0006】

従って、ペネム系化合物の活性向上には、2位の置換基の変換のみが有効であると考えられていた。

【0007】

【解決しようとする課題】

一方、近年増加しつつある高度耐性MRSA（メチシリン耐性黄色ぶどう球菌）に対して、従来の抗生物質のほとんどが無効であることは、大きな課題となっている。

従って、従来知られていた多くの微生物とともに、このようなMRSAに対しても有効な抗生物質の開発が強く求められている。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らはペネム系化合物に着目し、より幅広く、かつ強力な抗菌活性を有する化合物を見い出すべく、その6位置換基の種類およびその立体配置、 β -ラクタム環上の立体配置および2位置換基等を変換し、数多くのペネム誘導体を合成し、その薬理作用を検討した。

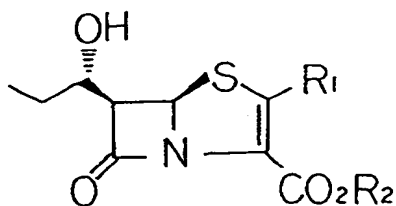
【0009】

そしてその結果、特定の置換基と特定の立体構造を有するペネム誘導体は幅広くかつ強力な抗菌活性を有し、特にMRSAに対しても有効であることを見出し、本発明の完成に至った。

【0010】

すなわち本発明の目的は、次の一般式 (I)

【化5】



(I)

(式中、 R_1 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換のアシルチオ基または水素原子を示し、 R_2 は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示す)

で表されるペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩を提供するものである。

【0011】

また、本発明の他の目的は、上記式 (I) で表されるペネム誘導体またはそれらの薬理学上許容されうる塩を有効成分とする抗菌剤を提供するものである。

【0012】

本発明のペネム誘導体 (I) において、好ましい R_1 の一例としては、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基またはアリールチオ基が挙げられ、具体的には、次のものが例示される。なお本明細書中において、低級とは、特に言及がない限り、好ましくは炭素数 1～6、特に好ましくは炭素数 1～4 を意味する。

【0013】

すなわち、アルキル基およびアルキルチオ基のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチ

ル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基のような単環または多環のアルキル基等が、また、アルケニル基およびアルケニルチオ基のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基、2-クロロアリル基、1-プロペニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基等がそれぞれ挙げられる。

【0014】

また、アラルキル基およびアラルキルチオ基のアラルキル基としては、ベンジル基、フェネチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基のような炭素数7~24のアラルキル基等が、アリール基およびアリールチオ基のアリール基としては、フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、クメニル基、ナフチル基のような炭素数6~10のアリール基等がそれぞれ挙げられる。

【0015】

これらアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基およびアリールチオ基は、それらのそれぞれの基が1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0016】

この置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子；カルボキシ基；チオカルボキシ基；ホルミル基；ニトロ基；シアノ基；水酸基；アミノ基；メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基のような単環または多環のアルキル基；ビニル基、アリル基、2-クロロアリル基、1-プロペニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、クメニル基、ナフチル基のような炭素数6~10のアリール基；ベンジル基、フェネチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基のような炭素数7~24のアラルキル基が挙げられる。

【0017】

また、置換基として、上記したアルキル基、アルケニル基、アラルキル基およびアリール基にそれぞれ対応するアルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基およびアリールオキシ基；上記したアルキル基に対応するアルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基；上記したアラルキル基に対応するアラルキルスルフィニル基およびアラルキルスルホニル基；上記したアリール基に対応するアリールスルフィニル基およびアリールスルホニル基や、アミノスルホニル基；カルバモイル基；カルバモイルオキシ基；カルバモイルアルキル基；イミノ低級アルキル基；イミノ低級アルキルアミノ基；下記するアシル基に対応するアシルオキシ基およびアシルアルキル基；下記するシリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシル基、エステル化されたチオカルボキシル基等も挙げられる。

【0018】

さらに、上記の置換基は、それらのそれぞれの基が1またはそれ以上の、例えば、上記の置換基によって更に置換されていてもよい。例えば、上記置換アルキル基（アルキルチオ基、アルキルオキシ基、アルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基も同じ）の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、チオカルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシル基、エステル化されたチオカルボキシル基等が挙げられる。

【0019】

また、上記置換アルケニル基（アルケニルチオ基およびアルケニルオキシ基も

同じ)の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシ基、エステル化されたチオカルボキシ基等が挙げられる。

【0020】

更に、上記置換アラルキル基(アラルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アラルキルスルフィニル基およびアラルキルスルホニル基も同じ)の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシ基、エステル化されたチオカルボキシ基等が挙げられる。

【0021】

更にまた、上記置換アリール基(アリールチオ基、アリールオキシ基、アリールスルフィニル基およびアリールスルホニル基も同じ)の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基

、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラ
ルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチ
オ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリール
オキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフ
ィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホ
ニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバ
モイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシ
ルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複
素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシ基、エステル化された
チオカルボキシ基等が挙げられる。

【0022】

一方、置換基のうち、アミノ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カル
バモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基およびイミ
ノ低級アルキルアミノ基の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシ
基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基
、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、ア
ルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アル
ケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィ
ニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホ
ニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、
カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級
アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、アシルアルキル基
、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エス
テル化されたカルボキシ基、エステル化されたチオカルボキシ基等が挙げら
れる。

【0023】

本発明のペネム誘導体 (I) の好ましい R_1 の他の例としては、複素環基または
複素環チオ基が挙げられ、具体的には、次のものが例示される。

すなわち、複素環基および複素環チオ基の複素環基 (複素環オキシ基も同じ)

とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を少なくとも1個有する飽和または不飽和の単環式または多環式複素環基を意味し、その好ましい例としては、窒素原子1～4個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の不飽和単環式複素環基；窒素原子1～4個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の飽和単環式複素環基；窒素原子1～5個を有する7～12員の不飽和多環式複素環基；酸素原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の不飽和単環式複素環基；酸素原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の飽和単環式複素環基；酸素原子1または2個および窒素原子1～3個を有する7～12員の不飽和多環式複素環基；硫黄原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の不飽和単環式複素環基；硫黄原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員の飽和単環式複素環基；硫黄原子1または2個および窒素原子1～3個を有する7～12員の不飽和多環式複素環基；酸素原子1または2個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の不飽和単環式複素環基；酸素原子1または2個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の飽和単環式複素環基；硫黄原子1個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の不飽和単環式複素環基；硫黄原子1個を有する3～8員、特に好ましくは、5または6員の飽和単環式複素環基が挙げられる。

【0024】

上記複素環基の具体例としては、窒素原子1～4個を有する3～8員の不飽和単環式複素環基として、ピロリル基、ピロリニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアゾリル基（例えば、4H-1,2,4-トリアゾリル基、1H-1,2,3-トリアゾリル基、2H-1,2,3-トリアゾリル基など）、テトラゾリル基（例えば、1H-テトラゾリル基、2H-テトラゾリル基など）、ジヒドロトリアジニル基（例えば、4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジニル基、2,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジニル基など）などが、窒素原子1～4個を有する3～8員の飽和単環式複素環基としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基

、ピペリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペラジニル基などが、窒素原子1～5個を有する7～12員の不飽和多環式複素環基としては、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、ベンズイミダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、インダゾリル基、ベンソトリアゾリル基、テトラゾロピリジル基、テトラゾロピリダジニル基（例えば、テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル基など）、ジヒドロトリアゾロピリダジニル基などがそれぞれ挙げられる。

【0025】

また、酸素原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員の不飽和単環式複素環基としては、例えば、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基（例えば、1,2,4-オキサジアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、1,2,5-オキサジアゾリル基など）などが、酸素原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員の飽和単環式複素環基としては、例えば、モルホリニル基などが、酸素原子1または2個および窒素原子1～3個を有する7～12員の不飽和多環式複素環基としては、例えば、ベンゾキサゾリル基、ベンゾキサジアゾリル基などがそれぞれ挙げられる。

【0026】

更に、硫黄原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員の不飽和単環式複素環基としては、例えば、1,3-チアゾリル基、1,2-チアゾリル基、チアゾリニル基、チアジアゾリル基（例えば、1,2,4-チアジアゾリル基、1,3,4-チアジアゾリル基、1,2,5-チアジアゾリル基、1,2,3-チアジアゾリル基など）などが、硫黄原子1または2個および窒素原子1～3個を有する3～8員の飽和単環式複素環基としては、例えば、チアゾリジニル基などが、硫黄原子1または2個および窒素原子1～3個を有する7～12員の不飽和多環式複素環基としては、例えば、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基などがそれぞれ挙げられる。

【0027】

更にまた、酸素原子1または2個を有する3～8員の不飽和単環式複素環基としては、例えば、フラニル基、ピラニル基などが、酸素原子1または2個を有する3～8員の飽和単環式複素環基としては、例えば、テトラヒドロフラニル基、

テトラヒドロピラニル基などが、硫黄原子1個を有する3～8員の不飽和単環式複素環基としては、例えば、チエニル基などが、硫黄原子1個を有する3～8員の飽和単環式複素環基としては、例えば、テトラヒドロチエニル基等がそれぞれ挙げられる。

【0028】

上記複素環基は、上記したものその他、それらのN-オキシド、S-オキシドもしくはその環内にカルボニル基を有するものであってもよく、また、第三級窒素原子を含む複素環基にあつては、当該窒素原子が適当な置換基（例えば、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基など）に結合し、分子内四級塩を形成した、例えばN-メチルピリジニウム基などであってもよい。

【0029】

これら複素環基は、それらのそれぞれの基が1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい。この置換基としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子のようなハロゲン原子；カルボキシル基；チオカルボキシル基；ホルミル基；ニトロ基；シアノ基；水酸基；アミノ基；メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基；シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メンチル基、フェンチル基、ボルニル基のような単環または多環のアルキル基；ビニル基、アリル基、2-クロロアリル基、1-プロペニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルケニル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、クメニル基、ナフチル基のような炭素数6～10のアリール基；ベンジル基、フェネチル基、トリチル基、ベンズヒドリル基のような炭素数7～24のアラルキル基が挙げられる。

【0030】

また、置換基として上記したアルキル基、アルケニル基、アラルキル基およびアリール基に対応するアルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基およびアリールオキシ基；上記したアルキル基に対応するアルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基；上記したアラルキル基に対応するアラルキルス

ルフィニル基およびアラルキルスルホニル基；上記したアリール基に対応するアリールスルフィニル基およびアリールスルホニル基；アミノスルホニル基；カルバモイル基；カルバモイルオキシ基；カルバモイルアルキル基；イミノ低級アルキル基；イミノ低級アルキルアミノ基；シクロヘキセニル基のような炭素数5～7の不飽和環式化合物基およびその環内にカルボニル基を有するもの；インダニル基、テトラロニル基、ベンゾスベロニル基のような炭素数9～11の縮合環基およびその環内にカルボニル基を有するもの；下記するアシル基に対応するアシルオキシ基およびアシルアルキル基；下記するシリルオキシ基；上記した複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基；下記するアシル基、エステル化されたカルボキシル基、エステル化されたチオカルボキシル基等も挙げられる。

【0031】

さらに、上記の置換基は、それらのそれぞれの基が1またはそれ以上の例えば上記の置換基によって更に置換されていてもよい。例えば、上記置換アルキル基（アルキルチオ基、アルキルオキシ基、アルキルスルフィニル基およびアルキルスルホニル基も同じ）の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、チオカルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、イミノ基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシル基、エステル化されたチオカルボキシル基等が挙げられる。

【0032】

また、上記置換アルケニル基（アルケニルチオ基およびアルケニルオキシ基も同じ）の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、チオカルボキシル基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、ア

リール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシ基、エステル化されたチオカルボキシ基等が挙げられる。

【0033】

更に、上記置換アラルキル基（アラルキルチオ基、アラルキルオキシ基、アラルキルスルフィニル基およびアラルキルスルホニル基も同じ）の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシ基、エステル化されたチオカルボキシ基等が挙げられる。

【0034】

更にまた、上記置換アリール基（アリールチオ基、アリールオキシ基、アリールスルフィニル基およびアリールスルホニル基も同じ）の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ

基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシ基、エステル化されたチオカルボキシ基等が挙げられる。

【0035】

一方、置換基のうちアミノ基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、不飽和環式化合物基および縮合環基の更なる置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、チオカルボキシ基、ホルミル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アミノ基、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アリールチオ基、アルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アラルキルスルフィニル基、アラルキルスルホニル基、アリールスルフィニル基、アリールスルホニル基、アミノスルホニル基、カルバモイル基、カルバモイルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、イミノ低級アルキルアミノ基、アシルオキシ基、アシルアルキル基、シリルオキシ基、複素環基、複素環チオ基、複素環オキシ基、アシル基、エステル化されたカルボキシ基、エステル化されたチオカルボキシ基等が挙げられる。

【0036】

本発明のペネム誘導体 (I) の好ましい R_1 の別の他の例としては、アシルチオ基が挙げられる。このアシルチオ基におけるアシル基（単なるアシル基並びにアシルオキシ基およびアシルアルキル基も同じ）としては、それぞれ、前記したアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アリール基、複素環基およびイミノ低級アルキル基に対応するアルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、ア

ラルキルカルボニル基、アリアルカルボニル基、複素環カルボニル基およびイミノ低級アルキルカルボニル基が挙げられる。

【0037】

シリルオキシ基の例としては、トリ置換シリルオキシ基が挙げられ、具体的には、トリアルキルシリルオキシ基、アリアル（アルキル）アルコキシシリルオキシ基、アルコキシジアリアルシリルオキシ基、トリアリアルシリルオキシ基、アルキルジアリアルシリルオキシ基、アリアルジアルキルシリルオキシ基、トリアルキルシリルオキシ基などが挙げられる。

【0038】

シリルオキシ基のより具体的な例としては、トリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、トリイソプロピルシリルオキシ基、ジメチルヘキシルシリルオキシ基、tert-ブチルジメチルシリルオキシ基、メチルジイソプロピルシリルオキシ基、イソプロピルジメチルシリルオキシ基、tert-ブチルメトキシフェニルシリルオキシ基、tert-ブトキシジフェニルシリルオキシ基、トリフェニルシリルオキシ基、tert-ブチルジフェニルシリルオキシ基、ジメチルクミルシリルオキシ基、トリベンジルシリルオキシ基等が挙げられる。

【0039】

また、エステル化されたカルボキシル基およびエステル化されたチオカルボキシル基としては、それぞれ、上記したアルキル基、アルキルチオ基、アルキルオキシ基、アルケニル基、アルケニルチオ基、アルケニルオキシ基、アラルキル基、アラルキルチオ基、アラルキシオキシ基、アリアル基、アリアルチオ基、アリアルオキシ基、カルバモイルアルキル基、イミノ低級アルキル基、アシルアルキル基、シリル基（上記したシリルオキシ基中のシリル基と同じ）、複素環基、複素環チオ基および複素環オキシ基でエステル化されたカルボキシル基およびチオカルボキシル基が挙げられる。

【0040】

一方、 R_2 または R_4 で表されるカルボキシル基の保護基としては、 β -ラクタム系化合物の技術分野で通常使用されるものであれば、特に限定されず、カルボキシル基と一緒にエステル部を形成し、加水分解、光分解、酸化、還元

よって、また酵素的に除去されるもの、並びに当該エステル部が生体内で脱離して遊離のカルボン酸を形成するものを利用できる。

【0041】

このカルボキシル基の保護基の好適な例としては、次のエステルを形成する基をあげることができる。

すなわち、カルボキシル基保護基として、まず、例えば、トリアルキシルシリルエステル、アリール（アルキル）アルコキシシリルエステル、アルコキシジアリールシリルエステル、トリアリールシリルエステル、アルキルジアリールシリルエステル、アリールジアルキルシリルエステル、トリアラルキルシリルエステル等のトリ置換シリルエステル（例えば、トリメチルシリルエステル、トリエチルシリルエステル、トリイソプロピルシリルエステル、ジメチルヘキシルシリルエステル、tert-ブチルジメチルシリルエステル、メチルジイソプロピルシリルエステル、イソプロピルジメチルシリルエステル、tert-ブチルメトキシフェニルシリルエステル、tert-ブトキシジフェニルシリルエステル、トリフェニルシリルエステル、tert-ブチルジフェニルシリルエステル、ジメチルクミルシリルエステル、トリベンジルシリルエステル等）やトリ置換シリル低級アルキルエステル、例えば、トリアルキシルシリル低級アルキルエステル、アリール（アルキル）アルコキシシリル低級アルキルエステル、アルコキシジアリールシリル低級アルキルエステル、トリアリールシリル低級アルキルエステル、アルキルジアリールシリル低級アルキルエステル、アリールジアルキルシリル低級アルキルエステル、トリアラルキルシリル低級アルキルエステル〔例えば、上記に例示したトリ置換シリル基が低級アルキル（例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル、ヘキシル基のような直鎖または分岐鎖の低級アルキル基等）に置換したもの等〕が挙げられる。

【0042】

また、上記カルボキシル基保護基として、芳香族複素環エステル；低級アルキルエステル；例えば、低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステル、低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステル、モノ（またはジまたはトリ）ハ

ロ（低級）アルキルエステル、低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステル、フタリジリデン（低級）アルキルエステル、（5-低級アルキル（またはアリアル）-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）（低級）アルキルエステル等の適当な置換基を一つ以上有していてもよい低級アルキルエステル；低級アルケニルエステル（例えば、ビニルエステル、アリルエステルなど）；低級アルキニルエステル（例えば、エチニルエステル、プロピニルエステルなど）が挙げられる。

【0043】

上記カルボキシル基保護基のうち、芳香族複素環エステルの具体例としては、ピリジルエステル、ピリミジニルエステル、ピラジニルエステル、ピリダジニルエステル等が、低級アルキルエステルの例としては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、ペンチルエステル、ヘキシルエステルなどが挙げられる。

【0044】

また、適当な置換基を一つ以上有していてもよい低級アルキルエステルのうち、低級アルカノイルオキシ（低級）アルキルエステルとしては、例えば、アセトキシメチルエステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル、バレリルオキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、ヘキサノイルオキシメチルエステル、1-（または2-）アセトキシエチルエステル、1-（または2-若しくは3-）アセトキシプロピルエステル、1-（または2-、3-若しくは4-）アセトキシブチルエステル、1-（または2-）プロピオニルオキシエチルエステル、1-（または2-若しくは3-）プロピオニルオキシプロピルエステル、1-（または2-）ブチリルオキシエチルエステル、1-（または2-）イソブチリルオキシエチルエステル、1-（または2-）ピバロイルオキシエチルエステル、1-（または2-）ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソブチリルオキシメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3,3-ジメチルブチリルオキシメチルエステル、1-（または2-）ペンタノイルオキシエチルエステルなどが挙げられる。

【0045】

更に、適当な置換基を一つ以上有していてもよい低級アルキルエステルのうち、低級アルカンスルホニル（低級）アルキルエステルとしては、例えば、2-メシエチルエステルなどが、モノ（またはジまたはトリ）ハロ（低級）アルキルエステルとしては、例えば、2-ヨードエチルエステル、2,2-ジクロロエチルエステル、2,2,2-トリクロロエチルエステルなどが挙げられ、更にまた、低級アルコキシカルボニルオキシ（低級）アルキルエステルとしては、例えば、メトキシカルボニルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、tert-ブトキシカルボニルオキシメチルエステル、1-（または2-）メトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（または2-）エトキシカルボニルオキシエチルエステル、1-（または2-）イソプロポキシカルボニルオキシエチルエステルなどが、（5-低級アルキル（またはアリール）-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）（低級）アルキルエステルとしては、例えば、（5-メチル（またはフェニル）-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル、（5-エチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル、（5-プロピル（またはフェニル）-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）エチルエステルなどがそれぞれ挙げられる。

【0046】

更に、カルボキシル基保護基として、適当な置換基を一つ以上もっていてもよいアル（低級）アルキルエステル（例えば、ベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4-ニトロベンジルエステル、2-ニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル、ビス（メトキシフェニル）メチルエステル、3,4-ジメトキシベンジルエステル、4-ヒドロキシ-3,5-ジ-tert-ブチルベンジルエステルなど）；適当な置換基を一つ以上もっていてもよいアリールエステル（例えば、フェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、tert-ブチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニルエステルなど）；フタリジルエステルなども挙げることができる。

【0047】

他方、化合物 (II) における OR_3 で示される保護された水酸基としては、特
に限定されず、通常使用される水酸基の保護基で保護された水酸基が包含される。
この保護された水酸基としては、例えば、トリアルキルシリルオキシ基、ア
リール (アルキル) アルコキシシリルオキシ基、アルコキシジアリールシリルオ
キシ基、トリアリールシリルオキシ基、アルキルジアリールシリルオキシ基、ア
リールジアルキルシリルオキシ基、トリアラルキルシリルオキシ基などのトリ置
換シリルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルコ
キシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルカノイルオキ
シ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルコキシカルボニ
ルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルケニルオ
キシカルボニルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリ
ールカルボニルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアラ
ルキルオキシカルボニルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していても
よいアリールオキシカルボニルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有して
いてもよいアラルキルオキシ基；適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよ
い複素環オキシ基等が例示される。

【0048】

上記した保護された水酸基のうち、トリ置換シリルオキシ基の具体例としては
、例えば、トリメチルシリルオキシ基、トリエチルシリルオキシ基、トリイソ
プロピルシリルオキシ基、ジメチルヘキシルシリルオキシ基、tert-ブチルジ
メチルシリルオキシ基、メチルジイソプロピルシリルオキシ基、イソプロピルジ
メチルシリルオキシ基、tert-ブチルメトキシフェニルシリルオキシ基、t
ert-ブトキシジフェニルシリルオキシ基、トリフェニルシリルオキシ基、t
ert-ブチルジフェニルシリルオキシ基、ジメチルクミルシリルオキシ基、ト
リベンジルシリルオキシ基等が挙げられる。

【0049】

また、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルコキシ基の具
体例としては、例えば、メトキシメトキシ基、メトキシエトキシメトキシ基、ト

リフェニルメトキシ基等が、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルカノイルオキシ基の具体例としては、例えば、アセトキシ基、クロロアセトキシ基、メトキシアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基、2-エチルブチリルオキシ基、3,3-ジメチルブチリルオキシ基、ペンタノイルオキシ基等が挙げられる。

【0050】

更に、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルコキシカルボニルオキシ基の具体例としては、例えば、メトキシカルボニルオキシ基、エトキシカルボニルオキシ基、プロポキシカルボニルオキシ基、イソプロポキシカルボニルオキシ基、tert-ブトキシカルボニルオキシ基、2-ヨードエトキシカルボニルオキシ基、2,2-ジクロロエトキシカルボニルオキシ基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニルオキシ基等が挙げられ、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニルオキシ基の具体例としては、例えば、ビニルオキシカルボニルオキシ基、アリルオキシカルボニルオキシ基、2-クロロアリルオキシカルボニルオキシ基等が、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリールカルボニルオキシ基の具体例としては、例えば、ベンゾイルオキシ基等がそれぞれ挙げられる。

【0051】

更にまた、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアラルキルオキシカルボニルオキシ基の具体例としては、例えば、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、p-ニトロベンジルオキシカルボニルオキシ基、p-メトキシベンジルオキシカルボニルオキシ基、フェネチルオキシカルボニルオキシ基、トリチルオキシカルボニルオキシ基、ベンズヒドリルオキシカルボニルオキシ基、ビス(メトキシフェニル)メチルオキシカルボニルオキシ基、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニルオキシ基、4-ヒドロキシ-3,5-ジ-tert-ブチルベンジルオキシカルボニルオキシ基等が、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアリールオキシカルボニルオキシ基の具体例としては、例えば、フェニルオキシカルボニルオキシ基、4-クロロフェニルオキシカルボニルオキシ基、

トリルオキシカルボニルオキシ基、tert-ブチルフェニルオキシカルボニルオキシ基、キシリルオキシカルボニルオキシ基、メシチルオキシカルボニルオキシ基、クメニルオキシカルボニルオキシ基等が挙げられる。

【0052】

最後に、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよいアラルキルオキシ基の具体例としては、例えば、ベンジルオキシ基、p-ニトロベンジルオキシ基、p-メトキシベンジルオキシ基、p-tert-ブチルベンジルオキシ基、3,4-ジメチルベンジル基、2,4-ジメトキシベンジルオキシ基、ベンズヒドリルオキシ基、トリチルオキシ基等が、適当な置換基を少なくとも1つ有していてもよい複素環オキシ基の具体例としては、例えば、テトラヒドロピラニルオキシ基等が例示される。

【0053】

本発明のペネム誘導体(I)には、異性体が存在するものも多く含まれるが、本発明においては、本発明のペネム誘導体の特徴である(1'S, 5R, 6R)以外のありうるすべての異性体およびそれらの混合物を含む。

【0054】

本発明のペネム誘導体(I)は、種々の方法により製造でき、以下に示す方法のいずれかにて合成してもよい。以下、それらの方法を順次説明する。

【0055】

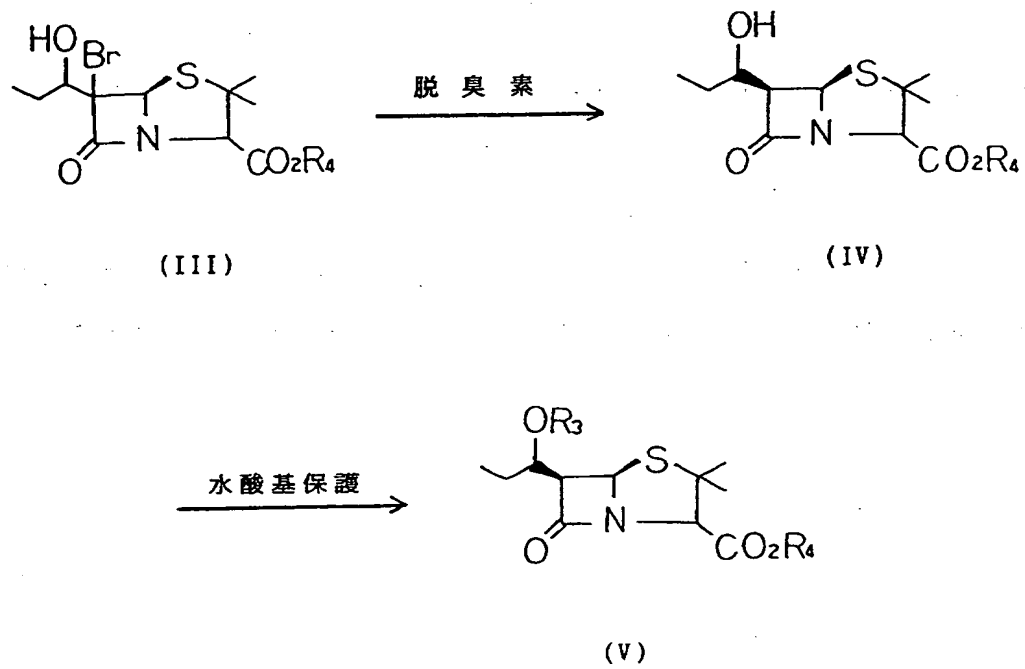
方法 1:

一般式(I)中、 R_1 が前記置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環チオ基または置換もしくは無置換のアシルチオ基で表される化合物(化合物(Ia))は、次の反応式にしたがい、式(III)で表される臭素化ペナム化合物を原料として製造される。

【0056】

【化6】

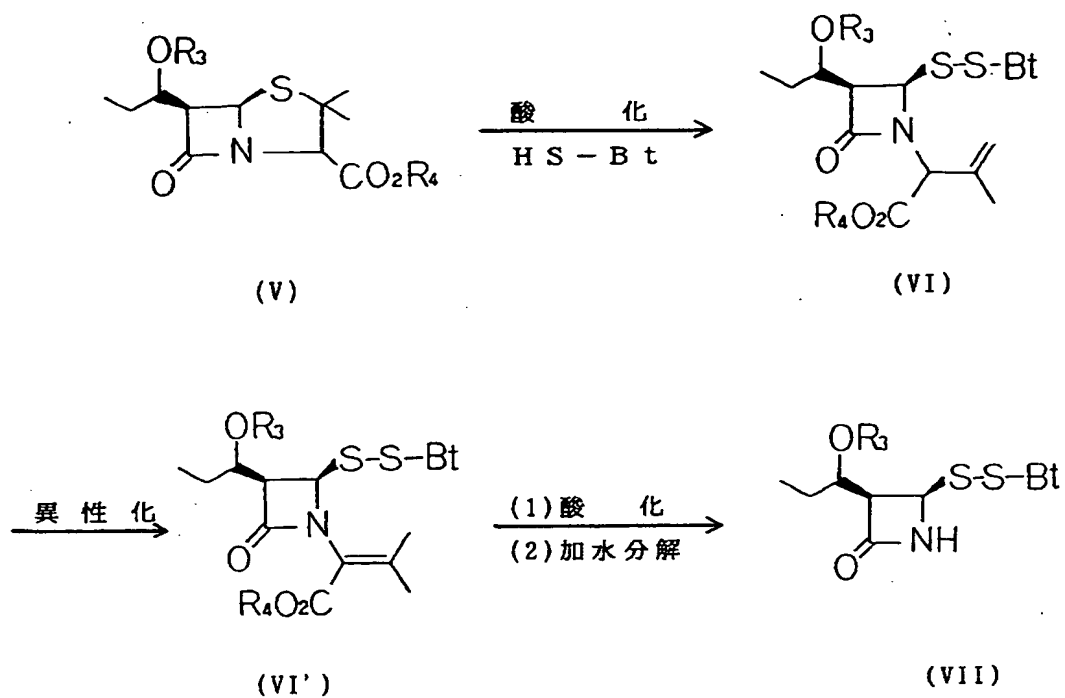
(a)



【0057】

【化7】

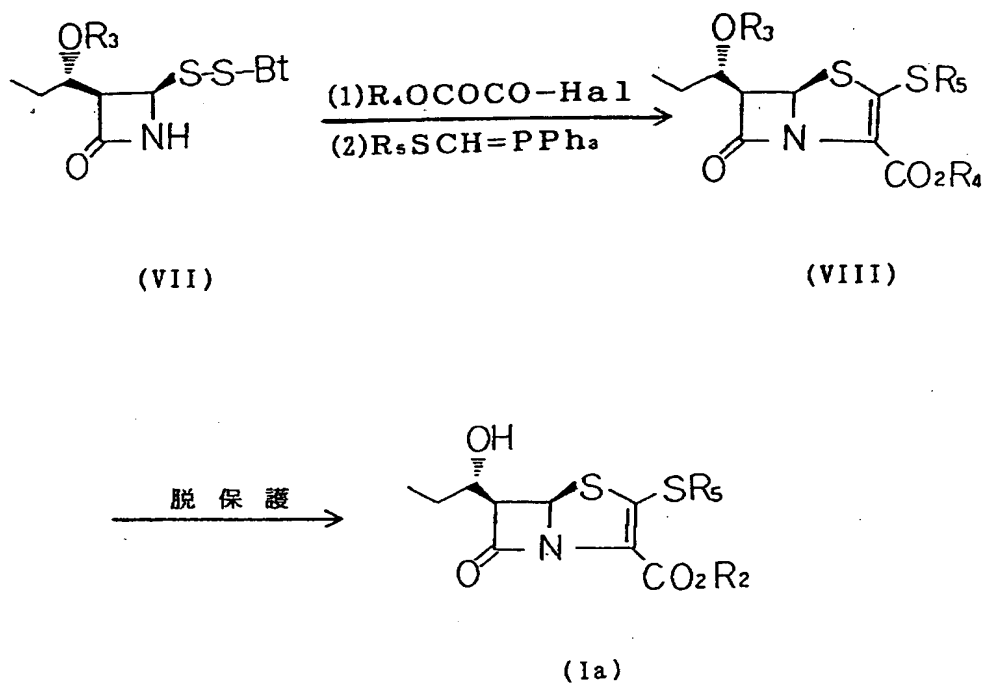
(b)



【0058】

【化8】

(c)



(式中、 R_5 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換の複素環基または置換もしくは無置換のアシル基を示し、 OR_3 は水酸基または保護された水酸基を、 R_4 はカルボキシル基の保護基を示し、 Bt はベンゾチアゾール基を示す。また、 R_2 は前記した意味を有する)

【0059】

上記方法のうち工程(a)は、原料である化合物(III)から臭素を除去した

後、水酸基を保護する工程である。

原料である一般式 (III) の化合物は、J.Org, Chem, vol.42, 2966頁 (1977) 等に記載の方法により得られる公知化合物であり、水酸基が結合している不斉炭素についての2種類の異性体の混合物として得られるが、後記工程 (b) の一般式 (VII) にいたるまで混合物として反応させることができる。

【0060】

臭素除去反応は、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、あるいはヘキサン等の飽和炭化水素等の溶剤中で、化合物 (III) に、1.0乃至5当量のトリブチルスズヒドリド等の還元剤を加熱下1時間乃至24時間反応させることにより行われる。

【0061】

反応終了後、溶剤を留去したのち、アセトニトリルにて希釈した後、ヘキサン等の飽和炭化水素にて溶剤層を洗浄し、得られる溶剤層を蒸発乾固することにより目的の化合物 (IV) を得ることができ、必要ならば、クロマトグラフィー等にて精製することもできる。

【0062】

ついで、化合物 (IV) に水酸基保護基を導入し、これを水酸基が保護された化合物 (V) とする。この反応は、導入する水酸基保護基によって異なり、例えば、 α -ブチルジメチルシリル基などシリル系の保護基を導入する場合は、ベンゼン、トルエン等芳香族炭化水素、ジメチルホルムアミドなどのアミド類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ヘキサン等の飽和炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類などの溶剤中、0℃乃至70℃好ましくは室温で、化合物 (IV) に1.0乃至5当量の対応するシリルクロリドおよび1.0乃至1.5当量のトリエチルアミン等の三級アミンあるいはイミダゾールを1時間乃至24時間反応させることにより行われる。

【0063】

反応後、水と混和しない有機溶剤にて希釈した後、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機溶媒を留去することにより目的の化合物 (V) を得ることができ、これも必要な

らば、クロマトグラフィー等にて精製することができる。

【0064】

方法1の工程(b)は、水酸基が保護された化合物(V)を開環し、アゼチジノン誘導体(VII)とする工程である。

この工程は、まず、化合物(V)のペナム環上の硫黄原子をスルホキシドに酸化後、これに2-メルカプトベンゾチアゾールを作用させてペナム環を開環せしめ、式(VI)で表される化合物へ導く。

【0065】

化合物(V)の硫黄原子をスルホキシドに酸化する工程は、ジクロロメタン等ハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、あるいはヘキサン等の飽和炭化水素等の溶剤中、-20℃乃至室温、好ましくは0℃で化合物(V)に1.0乃至1.2当量のm-クロロ過安息香酸等の過酸に代表される酸化剤を10分乃至24時間作用させることにより行われる。

【0066】

反応終了後、水と混和しない有機溶剤にて希釈した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機溶媒を留去することによりスルホキシドを得ることができる。このものも、必要ならば、クロマトグラフィー等にて精製することができる。

【0067】

得られたスルホキシドは、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、あるいはヘキサン等の飽和炭化水素等を溶剤とし、50℃乃至150℃、好ましくは110℃で、1.0乃至5当量の2-メルカプトベンゾチアゾールと1時間乃至24時間反応させ、反応後有機溶媒を留去することにより、化合物(VI)とすることができる。このものは、必要ならば、更にクロマトグラフィー等にて精製することができる。

【0068】

更に、得られた化合物(VI)は、その二重結合を異性化させ、式(VI')であらわされる α, β -不飽和エステルとした後、二重結合を酸化開裂させ、得られるイミドを加水分解することにより、化合物(VII)とすることができる。

この異性化反応は、ジクロロメタン等ハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、あるいはヘキサン等の飽和炭化水素を溶剤とし、化合物(VI)に、0.01乃至0.5当量、好ましくは、0.1当量のトリエチルアミン等の三級アミンを、0℃乃至50℃、好ましくは室温にて1時間乃至4時間反応させることにより行われる。

【0069】

反応後、有機溶媒を留去することにより目的の化合物(VI')を得ることができる。この化合物は、必要ならば、クロマトグラフィー等にて精製することができる。

【0070】

また、二重結合の酸化開裂、加水分解反応は、まず、酢酸エチルなどのエステル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類などの溶剤中、-78℃乃至-50℃で化合物(VI')に、オゾンを作用せしめた後、ジメチルスルフィド、あるいはトリフェニルフォスフィン等のフォスフィン類、亜鉛等の還元剤を作用させ、次いで、有機溶媒を留去した後、水、あるいはメタノールあるいはその混合溶液を作用させてイミドを加水分解することにより行なわれる。

【0071】

反応終了後、溶媒を留去し、アゼチジノン誘導体(VII)を得ることができるが、このものはクロマトグラフィーあるいは再結晶等にて精製することにより、水酸基が結合している不斉炭素についての2種類の異性体に分離される。

以後は、分離された異性体のうち、1'S体をアゼチジノン誘導体(VII)として説明をおこなう。

【0072】

方法1の工程(c)は、アゼチジノン誘導体(VII)にオキザリルハライドモノエステル($R_4OCCO-Hal$)についてチオメチレントリフェニルホスホラン化合物($R_5SCH=PPh_3$)と反応させて閉環させ、更に、水酸基保護基および必要であればカルボキシ基保護基を除去し、本発明のペネム化合物(Ia)を得る反応である。

この反応は、まずジクロロメタン等ハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン

等芳香族炭化水素、あるいはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類等の溶剤中、 -20°C 乃至 10°C 、トリエチルアミン等の三級アミンの存在下でアゼチジノン誘導体 (VII) にオキザリルハライドモノエステルを10分乃至30分間作用させることにより行われる。

【0073】

反応終了後、水と混和しない有機溶剤にて希釈し、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機溶媒を留去することによりイミドを得るが、これは単離精製することなく、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、トルエン等芳香族炭化水素、あるいはヘキサン等の飽和炭化水素等の溶剤中、 -20°C 乃至 0°C で2乃至2.5当量のチオメチレントリフェニルホスホラン化合物を1時間乃至24時間反応させる。

【0074】

ここで使用するオキザリルモノハライドモノエステルとしては、アリルオキザリルクロライド、パラニトロベンジルオキザリルクロライド等に代表されるものが使用できる。また、チオメチレントリフェニルホスホラン化合物としては、 R_5 が置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換の複素環基または置換もしくは無置換のアシル基であるものが利用されるが、これらは公知であるか、公知化合物の製法に準じた方法で製造することができる。

【0075】

目的とするペネム化合物 (Ia) は、反応終了後、水と混和しない有機溶剤で希釈した後、有機層を水にて洗浄し、有機溶媒を留去した後、脱保護基反応に付すことにより得られる。

【0076】

水酸基保護基 R_3 の除去は、それぞれの保護基の性質により用いる条件は異なる。例えば、*t*-ブチルジメチルシリル基などシリル系保護基を用いた場合には、溶剤で上記反応生成物を希釈した後、フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムを接触させることにより容易に反応が進行する。この場合の反応は、室温乃

至50℃が好適であり、使用する溶剤はテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類等が好適である。反応終了後、水と混和しない有機溶剤にて希釈した後、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機溶媒を留去することにより目的の化合物(Ia)を得ることができる。

【0077】

一方、カルボキシ基保護基 R_4 の除去も、それぞれの保護基の性質により用いる条件は異なる。例えば、アリル基を用いた場合には、溶剤で、上記反応生成物を希釈した後、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)あるいは酢酸パラジウム(II)等のパラジウム触媒の存在下、トリブチルスズヒドリドあるいは酢酸、2-エチルヘキサン酸等のカルボン酸あるいはそのナトリウム塩などアルカリ金属塩を作用させることにより容易に反応が進行する。この反応は、室温乃至50℃が好適であり、使用する溶剤はジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン等芳香族炭化水素、酢酸エチルなどのエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水、あるいはそれらの混合溶媒等が好適である。反応終了後、溶媒を留去することにより目的の化合物(Ia)を得る。

【0078】

また、保護基がパラニトロベンジル基のようなアラルキル基の場合は、パラジウム-炭素触媒存在下、水素を用いる接触水素添加反応を用いることにより脱保護反応を行なうことができる。

水酸基および／またはカルボキシ基を除去した化合物(Ia)は、必要ならば、更にHPLC等のクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。

【0079】

方法 2:

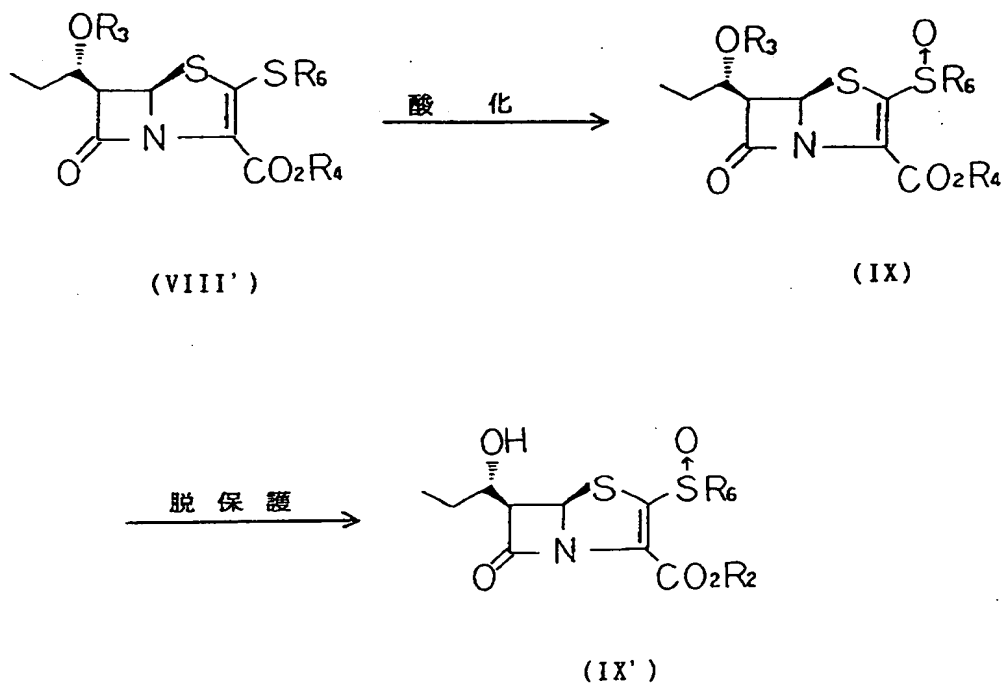
一般式(I)中、 R_1 が前記置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環チオ基または置換

もしくは無置換のアシルチオ基で表される化合物（化合物（Ia））は、次の反応式にしたがい、化合物（VIII）の2位のチオ基を交換し、その水酸基保護基および必要によりカルボキシ基保護基を除去することにより製造される。

【0080】

【化9】

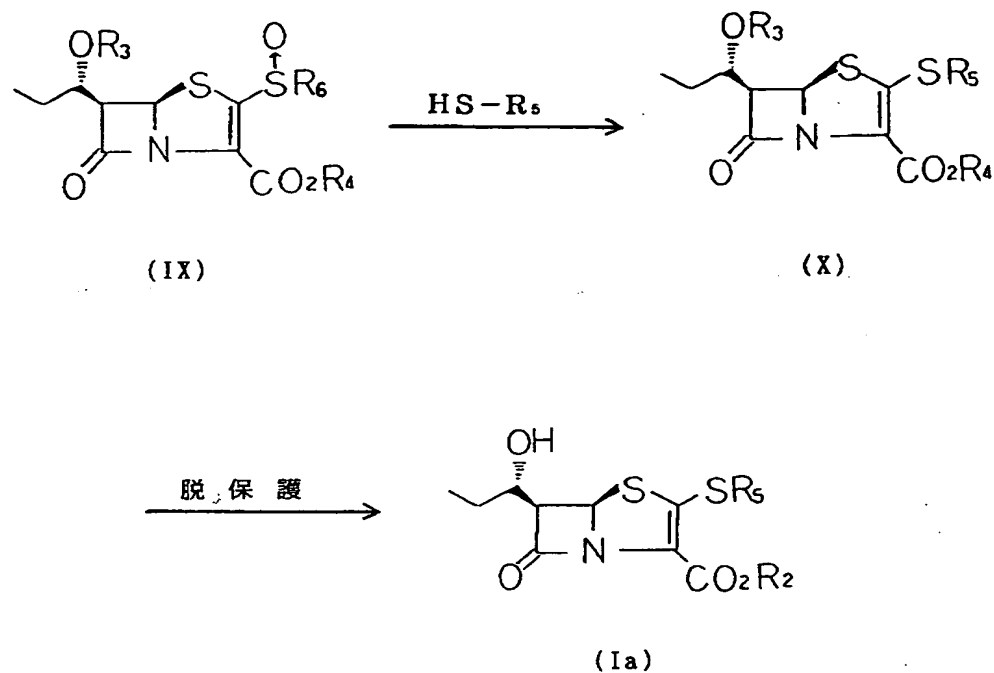
(a)



【0081】

【化10】

(b)



(式中、 R_6 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基または置換もしくは無置換のアリール基を示し、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は前記した意味を有する)

【0082】

上記工程のうち工程(a)は、まず、化合物(VIII')のペネム2位にある置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基または置換もしくは無置換のアリールチ

オ基の硫黄原子をスルホキシドに酸化する工程である。

【0083】

この酸化反応は、ジクロロメタン等ハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ヘキサン等の飽和炭化水素等の溶剤中、 -78°C 乃至 0°C で化合物(VIII')に1.0乃至1.2当量のm-クロロ過安息香酸等の過酸を30分乃至2時間作用させることにより行われる。

【0084】

反応後、水と混和しない有機溶剤にて希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機溶媒を留去することによりスルホキシドを得ることができる。

【0085】

次いで、その水酸基保護基および必要によりカルボキシ基保護基を除去することにより本発明の化合物(IX')を得ることもできる。水酸基保護基およびカルボキシ基保護基の除去方法は、前記と同様であり、これら保護基の除去後、必要ならば化合物(IX)および(IX')は、クロマトグラフィー等にて更に精製することができる。

【0086】

上記工程のうち工程(b)におけるチオ基の交換反応は、得られたスルホキシド(IX)に、チオール化合物($\text{HS}-\text{R}_5$)を作用させることにより行われる。チオール化合物をスルホキシドに反応させるには、1乃至1.5当量のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンの存在下、1乃至2当量のチオール化合物を -78°C 乃至 0°C にて30分乃至4時間反応させればよい。

【0087】

反応終了後、水と混和しない有機溶剤にて希釈した後、有機層を飽和硫酸水素カリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、有機溶媒を留去することにより化合物(X)が得られる。

次いで、その水酸基保護基および必要によってカルボキシ基保護基を除去することによって、目的の化合物(Ia)を得ることができる。

【0088】

なお、化合物 (X) を前記したカルボキシ基保護基の除去手段を用いて、2 位置換基の還元、アミノ基の脱保護反応及びその変換や当該変換と同時のカルボキシ基保護基の除去を行うことができる。

【0089】

また、用いるチオール化合物が不斉炭素を有する場合には、得られる化合物 (Ia) は異性体の混合物となるが、必要であれば、これらはクロマトグラフィー、再結晶等にて分離することができる。

【0090】

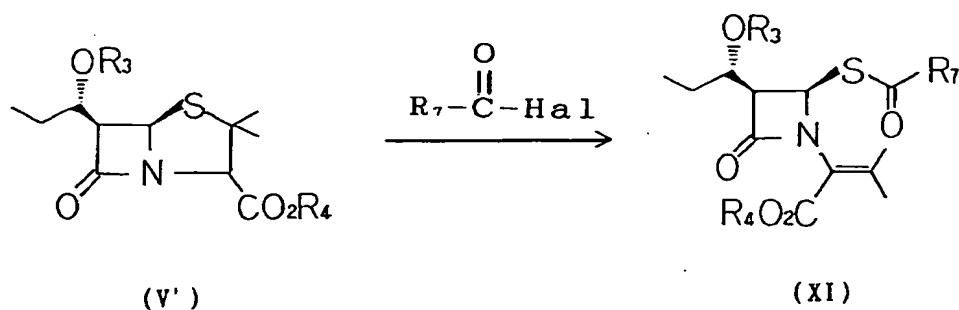
方法 3:

一般式 (I) 中、 R_1 が前記置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換の複素環基で表される化合物は、方法 1 中で得られる化合物 (V) を原料とし、次の反応式に従って製造される。

【0091】

【化 11】

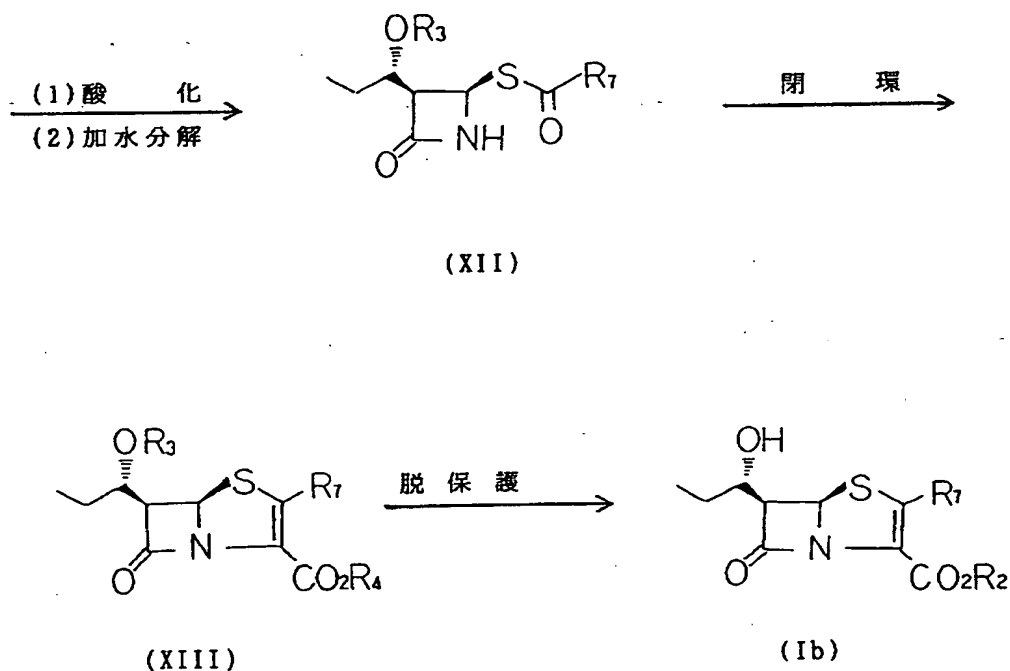
(a)



【0092】

【化12】

(b)



(式中、R₇は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換の複素環基を示し、R₂、R₃およびR₄は前記した意味を有する)

【0093】

上記方法中、工程(a)は、化合物(V')を開環し、化合物(XI)に導く反応であるが、この反応はすでに公知であるか(Heterocycles, 31巻、617頁(1990))、これに準じて実施できるものである。なお、化合物(V')は、化合物(V)のクロマトグラフィーによる分離により取得できる。

【0094】

すなわちこの反応は、上記文献に従い、化合物(V')に対し、1乃至2当量のジアザビスクロノネン(DBN)あるいはジアザビスクロウンデセン(DBU)などの強塩基の存在下1乃至1.2当量の塩化銀、硝酸銀などの銀塩をアセトニ

トリル、ピリジン、ジオキサンなどのエーテル類、DMFなどのアミド類の溶媒中、 -20°C 乃至 50°C 、好ましくは、室温にて反応させ銀塩とする。

【0095】

次いで、生じた銀塩に、対応する酸クロライド ($\text{R}_7\text{-CO-Hal}$) を室温にて反応させた後、不溶物を濾別する。このものは、必要ならばクロマトグラフィー等にて精製することができる。

【0096】

得られた化合物 (XI) は、次いでその二重結合を酸化開裂させ、得られるイミドを加水分解することにより、アゼチジノン化合物 (XII) とする。

この酸化開裂、加水分解反応は、酢酸エチルなどのエステル類やメタノール、エタノールなどのアルコール類等の溶剤中、 -78°C 乃至 -50°C で化合物 (XI) に、オゾンを作用せしめた後、ジメチルスルフィド、あるいはトリフェニルフォスフィン等のフォスフィン類、亜鉛等の還元剤を作用させ、更に、有機溶媒を留去した後、水、あるいはメタノールあるいはその混合溶液を作用させイミドを加水分解することにより行われる。

【0097】

反応終了後、溶媒を留去することによりアゼチジノン化合物 (XII) を得ることができ、必要ならば、更にクロマトグラフィー等にて精製することができる。

【0098】

また上記方法中、工程 (b) はアゼチジノン誘導体 (XII) を閉環し、ペネム環を形成させて化合物 (XIII) とし、その水酸基保護基および必要な場合はカルボキシ基保護基を除去する反応である。

【0099】

この反応を行うには、まずジクロロメタン等ハロゲン化炭化水素、ベンゼン、トルエン等芳香族炭化水素、あるいはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類を溶剤とし、トリエチルアミン等の三級アミンの存在下、 -20°C 乃至 10°C でアゼチジノン誘導体 (XII) に対してオキザリルハライドモノエステルを10分乃至30分間反応させる。次いで、これを水と混和しない有機溶剤にて希釈した後、有機層を飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリ

ウム水溶液、ブラインにて順次洗浄し、必要なら、有機溶媒を留去することによりイミドを得る。

【0100】

更に、得られた残渣に、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、ヘキサン等の飽和炭化水素等の溶剤中、80℃乃至150℃で、2当量乃至5当量の亜リン酸トリエチル等の亜リン酸エステルを、1時間乃至24時間作用させる。最後に、有機溶媒を留去することにより得た化合物(XIII)を得る。必要ならばクロマトグラフィー、再結晶等に精製することができる。

【0101】

なお、ペネム誘導体(XIII)の2位の置換基の一部が、臭素、塩素などハロゲン置換アルキル基等で置換されている場合、このハロゲン原子を他の置換基、例えばアセトキシ基、水酸基、分子内四級塩を形成される置換基等に変えることも可能である。

【0102】

例えば、フェニル基等のアリール基にハロゲン置換アルキル基がある場合、このハロゲン原子を種々の官能基、例えば、アセトキシ基等を初めとするアシロキシ基、ピリジニウム基等を始めとする含窒素複素環、水酸基等に変えることができる。

【0103】

この反応は、変換する官能基により異なるが、例えば、ピリジニウム基への変換は、ジメチルホルムアミドなどのアミド類の溶剤中、0℃乃至室温の温度でハロゲン原子を有する化合物(XIII)を1当量乃至5当量のピリジンと1時間乃至24時間反応させればよく、反応終了後、有機溶媒を留去することにより目的の化合物をえることができる。このものも必要ならば、HPLCなどのクロマトグラフィー等にて精製することができる。

【0104】

次いで、化合物(XIII)から水酸基保護基および必要によりカルボキシル基保護基を除去し、必要ならば、クロマトグラフィー、再結晶等にて精製することにより目的の本発明ペネム化合物(Ib)を得る。この、水酸基保護基およびカル

ボキシル基保護基の除去は、前記した方法と同様の方法でよい。

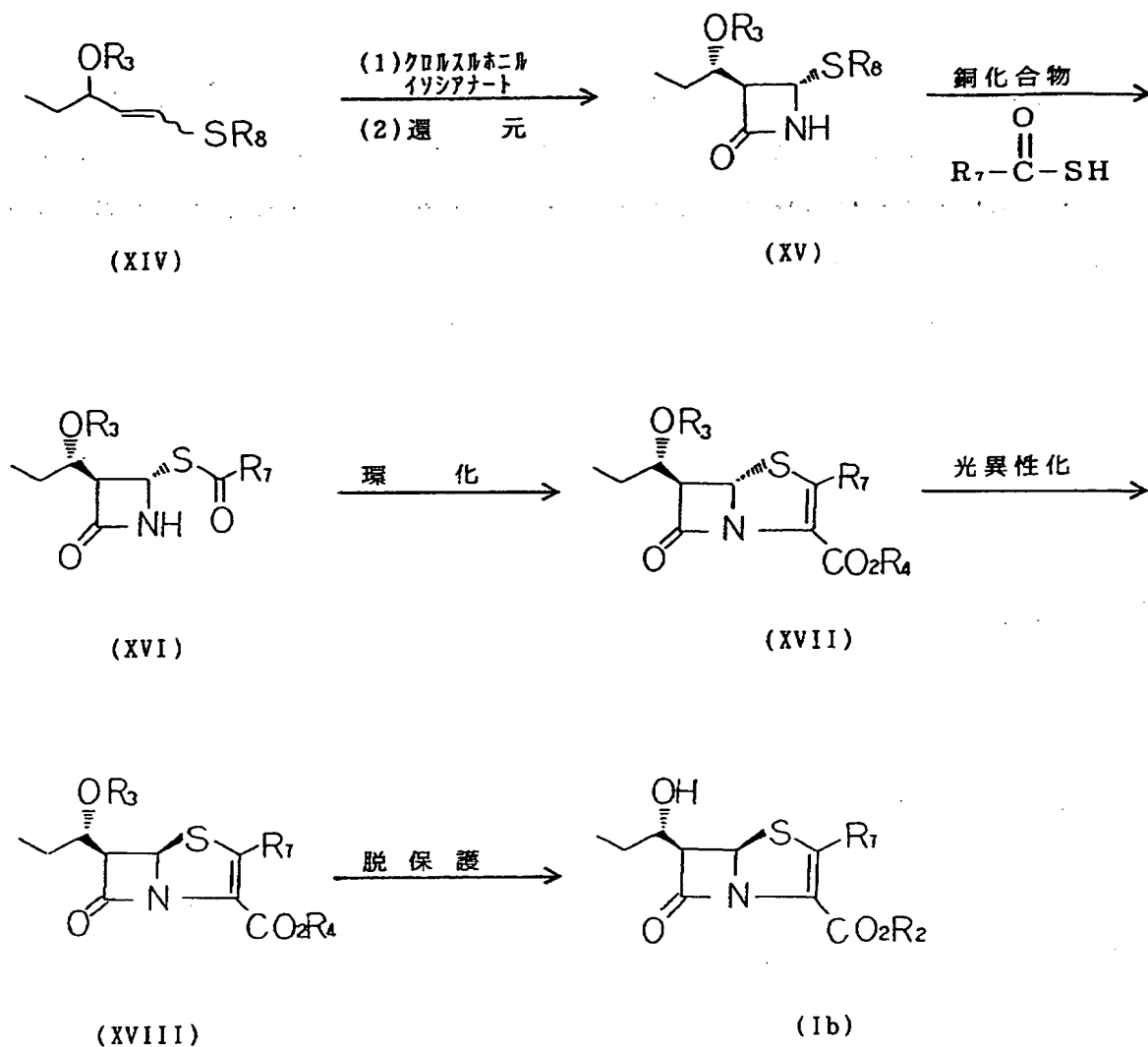
【0105】

方 法 4 :

一般式 (I) 中、 R_1 が前記置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換の複素環基で表される化合物は、次の反応式に従っても製造することができる。

【0106】

【化13】



(式中、 R_8 は置換もしくは無置換のアルキル基または置換もしくは無置換のアリール基を示し、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_7 は前記した意味を有する)

【0107】

上記方法は、化合物 (XIV) を用いて化合物 (Ib) を得る反応であるが、これらはすでに公知方法 (特開昭61-207373号、特開平3-127773号

及び特開平4-69387号公報参照)に準じて実施できるものである。

【0108】

すなわち、ビニルスルフィド (XIV) に対し、1乃至1.5当量のクロロスルホンイソシアナートをジエチルエーテルなどのエーテル類、トルエン等芳香族炭化水素、ヘキサン等飽和炭化水素、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素を溶剤として-20℃乃至室温で反応せしめ、環化生成物を得た後、ピリジン-チオフェノール、ピリジン-チオ酢酸、あるいは、亜硫酸ナトリウムなどの還元剤を作用させ化合物 (XV) を得る。

【0109】

この化合物 (XV) は、アゼチジノン (XVI) へ変換した後、環化して化合物 (XVII) へと導く。

すなわち、ジメチルホルムアミドなどのアミド類やトルエン等の芳香族炭化水素類などを溶剤とし、1当量乃至5当量の酸化銅 (I)、塩化銅 (I) などの1価銅塩や酸化銅 (II)、酢酸銅 (II) などの二価銅塩等の銅化合物の存在下、50℃乃至150℃で、化合物 (XV) に1当量乃至5当量の酢酸を1時間乃至24時間反応させる。

【0110】

次いで、アセトンなどケトン類、アセトニトリル、水あるいは、これらの混合溶剤中 pH10~pH7にて対応するチオカルボン酸 ($R_7C(O)SH$) を0℃乃至60℃にて30分間乃至12時間作用させることにより化合物 (XVI) を得る。

この化合物 (XVI) を、更に方法1の工程 (c) と同様に環化させ、化合物 (XVII) を得る。

【0111】

次にこの化合物 (XVII) に光を照射し、 β -ラクタム環の立体配置の異性化を行なわしめる。すなわち、化合物 (XVII) を酢酸エチル等のエステル類、アセトン等ケトン類、ジエチルエーテル等のエーテル類の溶剤に溶解し、これに水銀灯、太陽光などの光を30分間乃至12時間照射する。溶媒を留去後、必要ならば、クロマトグラフィー、再結晶等で精製し、化合物 (XVIII) を得る。

得られた化合物 (XVIII) は、前記した方法により水酸基および必要によりカルボキシ基の脱保護を行ない、本発明ペネム化合物 (Ib) を得る。

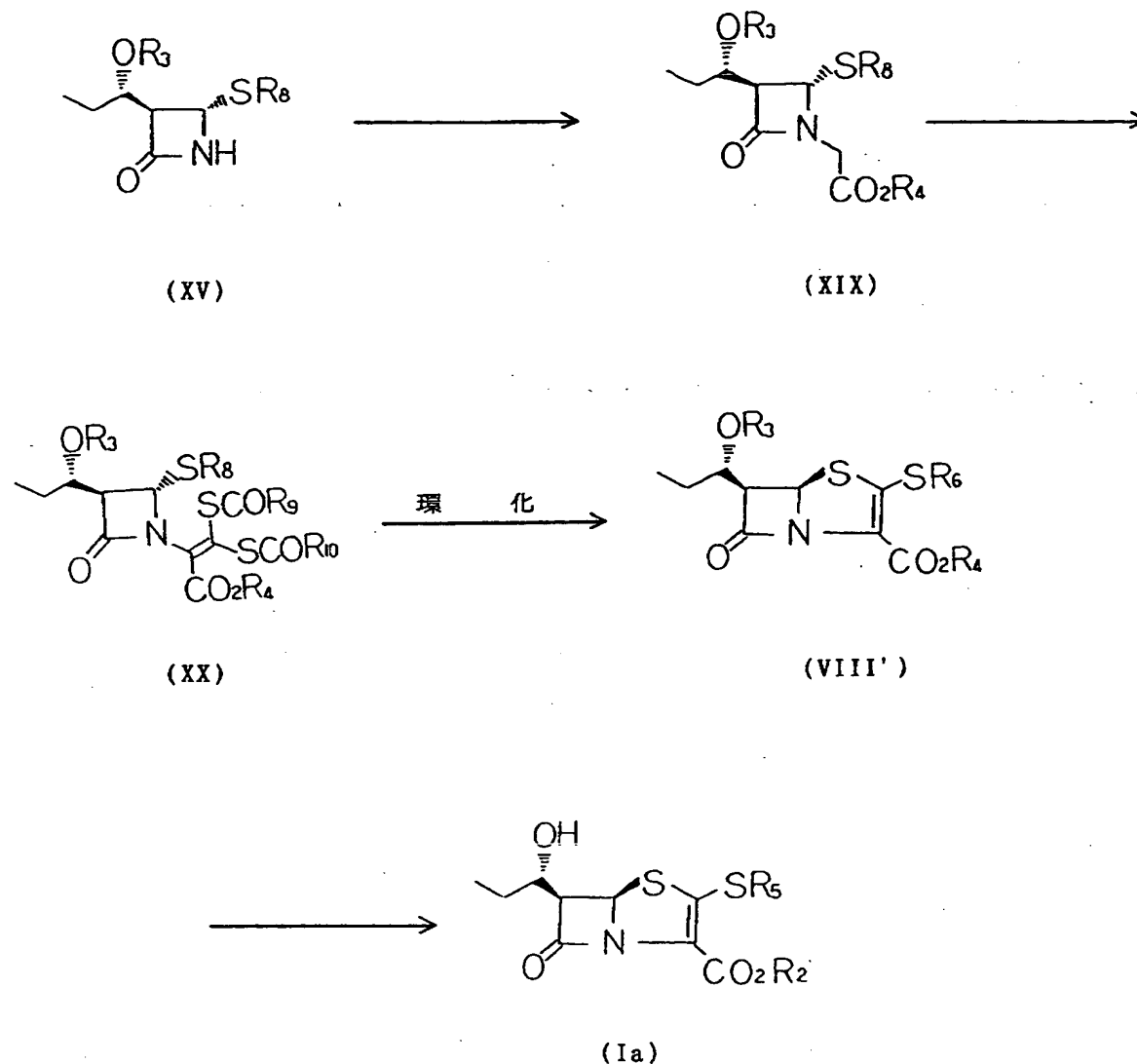
【0112】

方法 5:

また、本発明化合物 (Ia) は、さらに次の反応式によっても合成することができる。

【0113】

【化14】



(式中、R₉およびR₁₀は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基または置換もしくは無置換のアリールチオ基を示し、R₃、R₄、R₅、R₆およびR₈は前記した意味を有する)

【0114】

まず、上記方法4で得られた化合物(XV)から化合物(XIX)を得る。この反応は公知方法(特開平5-25181号参照)に従って行うことができる。すなわち、DMFなどのアミド系類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、THF、ジエチルエーテル等のエーテル類、あるいはこれらの混合物中、室温～50℃にて α -ハロ酢酸エステルを、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 等の炭酸塩、トリエチルアミン等の三級アミンを1～24時間作用させた後、反応溶媒と混和しない有機溶媒にて希釈後、水、 $KHSO_4$ 水溶液等の希酸にて洗浄後、溶媒を留去して得られる。必要であれば、再結晶、クロマトグラフィー等で精製することができる。

【0115】

次いで、同様に公知方法(特公平1-34994号参照)に従って化合物(XI)に対して、THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒中、1.5～2.5当量のリチウムヘキサメチルジシラジド(LHMDS)、LDA等の塩基を-78～-20℃にて作用させた後、二硫化炭素、引き続いて2.0～3.0当量の酸クロライドを作用させて化合物(XX)を得る。ここで酸クロライドとしては、ホスゲン、アセチルクロリド等の脂肪族酸クロライド、ベンゾイルクロライド等の芳香族酸クロライドを用いることができる。

【0116】

得られた化合物(XX)に、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素類等の溶媒中、塩素ガスあるいは塩化スルフリル等を作用させ、アゼチジノン4位の塩素化を行う。次いで、得られた化合物に一級ないし二級アミン、すなわちベンジルアミン等のアラルキルアミン、ジメチルアミン等の脂肪族アミン、モリホリン等の含窒素複素環を作用させ、引き続き塩基の存在下、ヨウ化メチル、臭化ベンジルなどのハロゲン化アルキルを作用させることにより化合物(VIII')を得ることができる。

【0117】

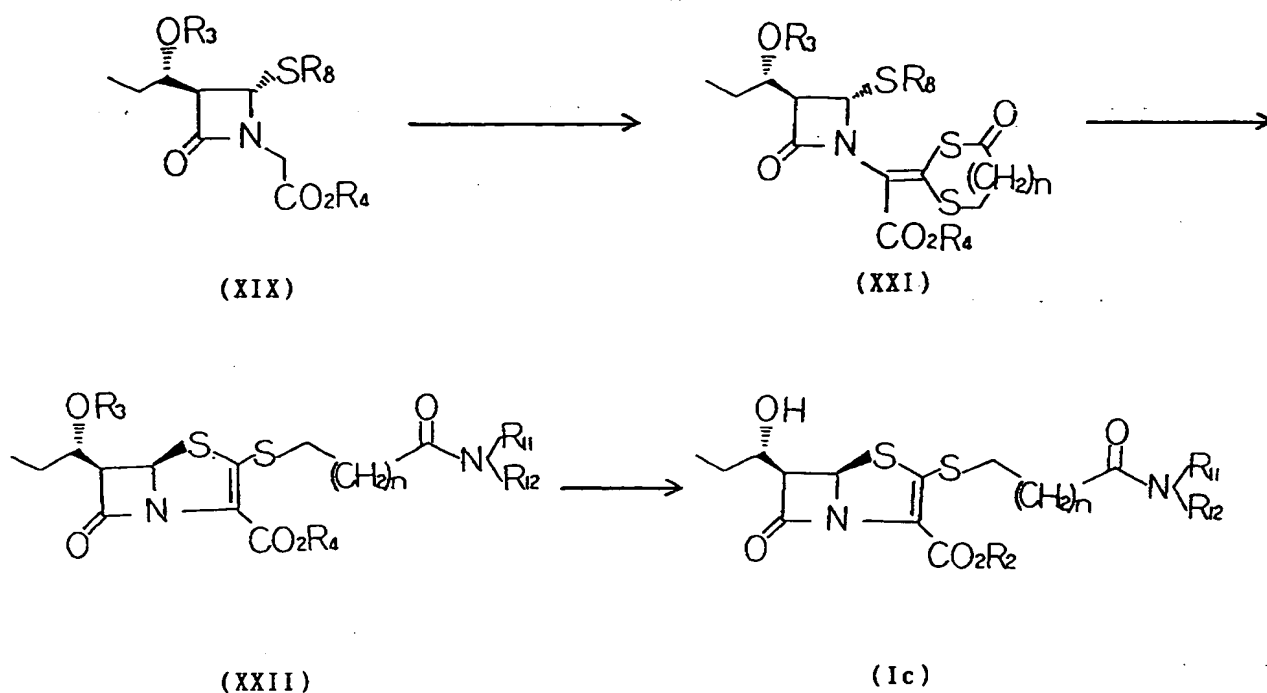
方法 6:

また、本発明化合物(Ic)は、方法5で得た化合物(XIX)から次の方法によ

って得ることができる。

【0118】

【化15】



(式中、R₁₁およびR₁₂は前記したR₁のアミノ基の置換基を意味し、nは0、1または2を示し、R₂、R₃、R₄およびR₈は前記した意味を有する)

まず、公知方法(特公平1-34994号)により、化合物(XIX)に対し、THF、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒中、1.5~2.5当量のLHMD SあるいはLDA等の塩基を-78~-20℃にて作用させた後、二硫化炭素、引続いて例えば、α-ブロモ酢酸クロライド、β-ブロモプロピオンクロライド

ド等のハロカルボン酸ハライドを作用させて化合物 (XXI) を得る。

【0119】

次いで、得られた化合物 (XXI) に対して、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素類等の溶媒中、塩素ガスあるいは塩化スルフリル等を作用させてアゼチジノン4位の塩素化を行い、得られた化合物に同溶媒中、 -40°C ～室温にてジメチルアミン、メチルアミン、モルホリン等の1級または2級アミン作用させることにより化合物 (XXII) を得ることができる。この化合物 (XXII) は、必要によりクロマトグラフィー、再結晶等により精製することができる。

【0120】

得られた化合物 (XXII) は、前記した方法により水酸基および必要によりカルボキシ基の脱保護を行い、本発明のペネム誘導体 (Ic) を得る。

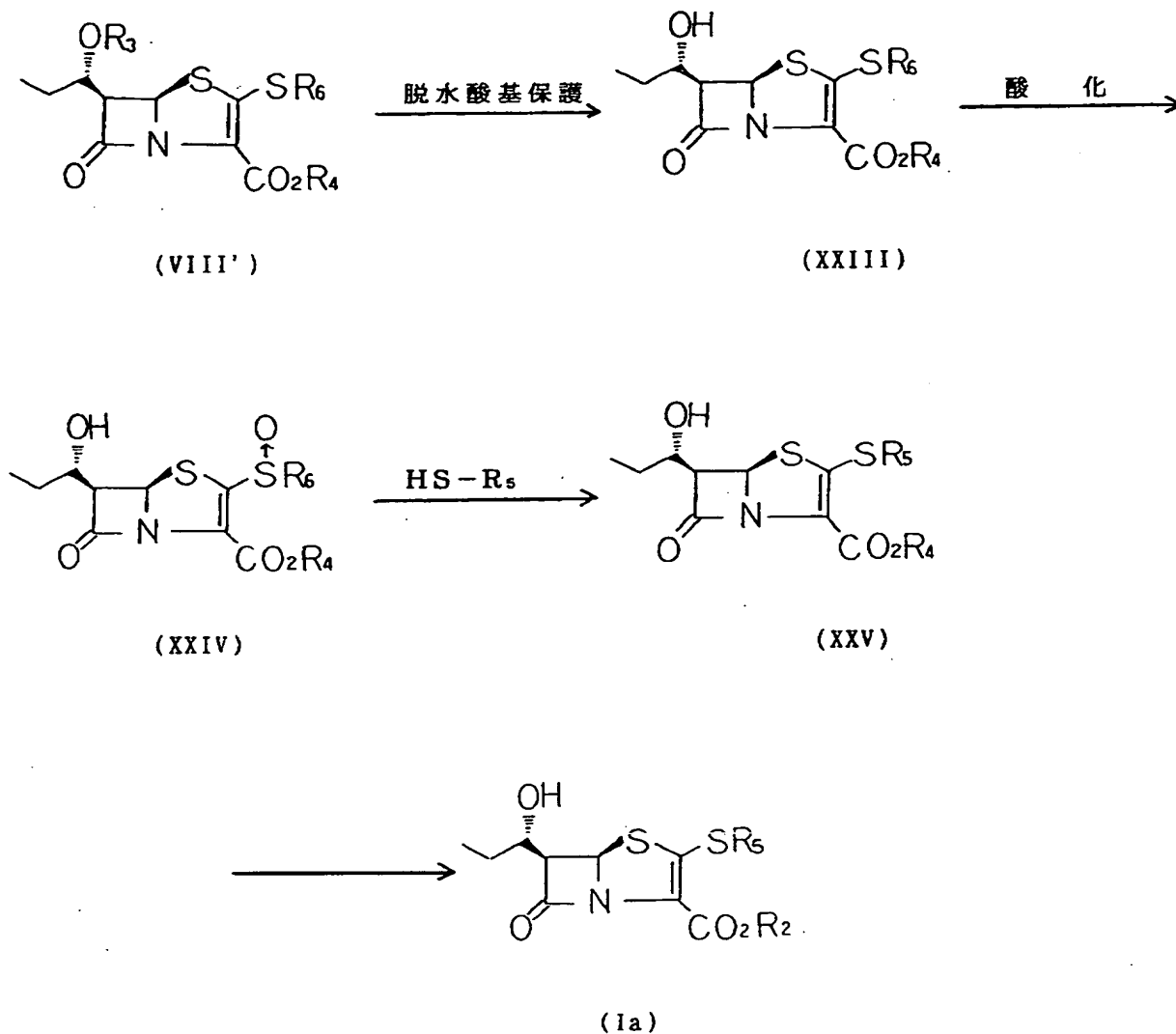
【0121】

方法 7:

一般式 (I) 中、本発明化合物 (Ia) は、さらにまた、次の反応式によっても合成することができる。

【0122】

【化16】



(式中、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は前記した意味を有する)

【0123】

本方法においては、まず、前記と同様の方法によって化合物 (VIII') の6位プロピル基上の水酸基保護基 (R_3) を除去して化合物 (XXIII) とし、必要ならばクロマトグラフィー等にて精製する。

【0124】

次いで、方法2(a)工程の化合物(VIII')から(IX)を得る反応と同様の方法によって化合物(XXIII)を化合物(XXIV)とし、必要ならばクロマトグラフィー等にて精製し、方法2(b)工程の化合物(IX)から化合物(X)を得る方法と同様の方法によって、化合物(XXIV)にチオール化合物(R_5-SH)を反応せしめ、反応終了後、方法2(b)工程と同様の方法によって後処理を行い、化合物(XXV)を得る。次いで必要によりクロマトグラフィー等による精製やカルボキシ基保護基の除去を行なうことによって、目的の化合物(Ia)を得ることができる。

【0125】

斯くして得られる、本発明化合物(I)は、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段で精製することができ、また必要に応じて薬理学上許容される塩の形態で取得することが出来る。そのような塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属のような無機金属との塩、リジンなどの塩基性アミノ酸との塩あるいはアンモニウム塩等の有機アミンとの塩を挙げることができるが、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩が好適である。

【0126】

次に、本発明化合物(I)について、その一般的な抗菌力およびスタフィロコッカス・アウレウスの種々のメチシリン耐性菌(メチシリン耐性黄色ぶどう球菌; MRSA)についての抗菌力を調べた結果を示す。

このうち、一般的抗菌力は、標準的な試験管内の希釈試験により行った。

【0127】

なお、試験菌としては、スタフィロコッカス・アウレウス(*Staphylococcus aureus*)、エッシェリヒヤ・コリ(*Escherichia coli*)、MRSAを用いた。

この結果を表1～表3に示す。

【0128】

【表1】

表 1

試験化合物 (MIC; $\mu\text{g}/\text{ml}$)	試験菌株 ($10^5 \text{ cfu}/\text{ml}$)			
	MRSA 31 高度耐性 (IPM耐性)	MRSA 33 高度耐性 (IPM耐性)	黄色ブドウ 球菌 209P JC-1株	大腸菌 NIHJ JC-2株
実施例16	6.25	6.25	0.39	0.78
実施例17	3.13	3.13	0.10	0.39
実施例18	3.13	3.13	≤ 0.025	0.39
実施例44	3.13	3.13	0.1	3.13
実施例49 *1	6.25	6.25	0.1	0.2
実施例103	3.13	3.13	0.1	0.39
実施例105	1.56	1.56	0.1	> 12.5
実施例106	6.25	6.25	0.05	3.13
実施例107	6.25	6.25	0.1	1.56
実施例108	6.25	6.25	0.05	1.56
実施例111	3.13	3.13	0.1	0.2

*1 (5R,6R)-2-((S)-ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸

【0129】

【表 2】

表 2

試験化合物 (MIC; $\mu\text{g}/\text{ml}$)	試験菌株 ($10^5 \text{ cfu}/\text{ml}$)			
	MRSA 31 高度耐性 (IPM耐性)	MRSA 33 高度耐性 (IPM耐性)	黄色ブドウ 球菌 209P JC-1株	大腸菌 NIHJ JC-2株
実施例112	6.25	6.25	0.1	0.78
実施例113	6.25	6.25	0.1	0.39
実施例114	6.25	6.25	0.2	0.2
実施例116	3.13	3.13	0.05	0.2
実施例117	6.25	6.25	0.1	1.56
実施例120 ^{*2}	3.13	3.13	0.1	0.2
実施例120 ^{*3}	3.13	3.13	0.1	0.2
実施例123	6.25	6.25	0.2	3.13

*2 (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-(1-インダノン-2-イル)ピロリジン-3-イル)チオ-
-ベネム-3-カルボン酸の異性体A

*3 (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-(1-インダノン-2-イル)ピロリジン-3-イル)チオ-
-ベネム-3-カルボン酸の異性体B

【0130】

【表3】

表 3

試験化合物 (MIC; $\mu\text{g}/\text{ml}$)	試験菌株 ($10^5 \text{ cfu}/\text{ml}$)			
	MRSA 31 高度耐性 (IPM耐性)	MRSA 33 高度耐性 (IPM耐性)	黄色ブドウ 球菌 209P JC-1株	大腸菌 NIHJ JC-2株
実施例125**	6.25	6.25	0.2	12.5
実施例129	6.25	6.25	0.2	6.25
実施例131	6.25	6.25	0.1	0.78
実施例132	6.25	6.25	0.1	1.56
実施例134	6.25	6.25	0.39	12.5
実施例140	6.25	6.25	0.1	0.73
実施例142	6.25	6.25	0.1	0.78
実施例143	6.25	6.25	0.39	3.13
実施例147	3.13	3.13	0.2	6.25
実施例151	6.25	6.25	0.1	25
実施例152	3.13	3.13	0.05	50

*4 (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-
(1-ベンジルピペリジン-3-イル)チオーペネム-3-カルボン酸の
異性体A

【0131】

この結果から明らかなように、本発明のペネム化合物(I)は、 $0.025 \sim 50 \mu\text{g}/\text{ml}$ の試験量で幅広い抗菌活性を有すると共に、MRSAに対する特異的な抗菌活性を有するものであることが見出された。

【0132】

本発明ペネム化合物（I）は、上記のように一般の病原菌およびMRSAに対する優れた抗菌活性を有する化合物であり、しかも、一般的なペネム誘導体と同じように生体内の毒性は高くないので、抗菌剤として経口投与、非経口投与及び外用投与で広く利用することができる。

【0133】

本発明ペネム化合物（I）の投与量は投与目的、投与対象者の年齢、体重、状態等多くの要因に依存しているが、代表的な一日あたりの投与量は、経口投与の場合、標準の大人に対して50mg～5gであり、好ましくは分割投与で100mg～4gである。一般的に、その投与は適量の活性成分と適当な生理学的に許容される担体または希釈剤とを含む投与単位で投与されるであろう。

【0134】

経口投与のためには錠剤またはカプセル剤を用いることができ、これらは活性成分と共に希釈剤、例えば乳糖、グルコース、シュクロース、マンニトール、ソルビトール及びセルロースと滑剤、例えばタルク、ステアリン酸もしくはその塩を含み、錠剤はさらに、結合剤、例えば珪酸マグネシウム、澱粉などを含有してもよい。

【0135】

非経口投与、すなわち筋肉投与、皮下投与に適するには等張水性溶液又は懸濁液が適当である。

更に、本発明のペネム化合物（I）は人間用のみならず、動物用抗菌剤としても用いられる。

【0136】

【発明の効果】

本発明化合物（I）は、その立体構造および6位置換基から見て、従来知られているペネム化合物のいずれとも相違する新規な化合物である。そして、前記試験例から明らかなように、化合物（I）は強い抗菌活性、特にMRSAに対して強い抗菌活性を示すものであり、汎用の抗菌剤の他、一般の抗菌剤に効果が認められないMRSA用抗菌剤としても有用なものである。

【0137】

【実施例】

次に製造例および実施例を挙げ、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例等になんら制約されるものではない。

【0138】

製造例 1

(R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシメチルピロリジンの合成：

(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジン (1.01 g, 9.98 mmol) の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、氷冷アルゴン気流下臭化ベンジル (1.2 ml, 10.1 mmol) 及びトリエチルアミン (1.4 ml, 10.0 mmol) を加えた後、反応混合物を室温とした。

【0139】

70分後、反応混合物を塩化メチレン (100 ml) に注下し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml, 2回) 及び飽和食塩 (100 ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル (50 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, V/V) より、標記化合物の無色油状物 (1.36 g, 収率71%) を得た。

【0140】

製造例 2

(S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシメチルピロリジンの合成：

製造例1において、(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジンに代えて(S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン (1009 mg, 9.97 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の無色油状物 (1.32 g, 収率69%) を得た。

【0141】

製造例 3

1-ベンジル-2-ヒドロキシメチルピペリジンの合成：

製造例1において、(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジンに代えて2-ヒドロキシメチルピペリジン (1.02 g, 8.89 mmol) を用いた他は、同様

にして、標記化合物の無色油状物 (1.23 g, 収率 67%) を得た。

【0142】

製造例 4

1-ベンジル-3-ヒドロキシピペリジンの合成：

製造例 1 において、(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジンに代えて 3-ヒドロキシピペリジン (1.03 g, 10.2 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (0.95 g, 収率 41%) を得た。

【0143】

製造例 5

1-ベンジル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの合成：

製造例 1 において、(R)-2-ヒドロキシメチルピロリジンに代えて 1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (1.30 g, 10.0 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の白色針状結晶 (1.54 g, 収率 70%) を得た。

【0144】

製造例 6

1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-ピリミジル)ピペラジンの合成：

1-(2-ピリミジル)ピペラジン (2.36 g, 10.0 mmol) の乾燥 N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、氷冷アルゴン気流下 2-ブロモエタノール (0.71 ml, 10.0 mmol) 及びトリエチルアミン (4.2 ml, 30.1 mmol) を加えた後、反応混合物を室温とした。

【0145】

55 時間後、反応混合物を塩化メチレン (100 ml) に注下し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) で 2 回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル (50 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-メタノール (5:1, V/V) より、標記化合物の無色針状物 (1.06 g, 収率 51%) を得た。

【0146】

製造例 7

1-(2-ベンゾイルチオエチル)ピロリジンの合成:

1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン(2.00g, 17.4mmol)の蒸留テトラヒドロフラン(35ml)溶液に氷冷アルゴン気流下トリフェニルホスフィン(9.12g, 34.8mmol)及びアゾジカルボン酸ジエチル(5.5ml, 34.9mmol)を加えた。

【0147】

1時間後、反応混合物にチオ安息香酸(4.1ml, 34.8mmol)を加えた。2時間後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、シリカゲル(100g)を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-ヘキサン(5:1, V/V)より、標記化合物の淡黄色油状物(2.61g, 収率64%)を得た。

【0148】

製造例 8

1-(2-ベンゾイルチオエチル)ピロールの合成:

製造例7において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて1-(2-ヒドロキシエチル)ピロール(983mg, 8.8mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡褐色油状物(1.69g, 収率83%)を得た。

【0149】

製造例 9

1-(2-ベンゾイルチオエチル)ピロリジン-2-オンの合成:

製造例7において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-オン(2.00g, 15.5mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(3.54g, 収率92%)を得た。

【0150】

製造例 10

(R)-1-ベンジル-2-ベンゾイルチオメチルピロリジンの合成:

製造例7において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて(R)-1-ベンジル-2-ヒドロキシメチルピロリジン(1.36g, 7.1mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(2.3g)を定量的

に得た。

【0151】

製造例 11

(S)-1-ベンジル-2-ベンゾイルチオメチルピロリジンの合成：

製造例7において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて(S)-1-ベンジル-2-ヒドロキシメチルピロリジン(1.32g, 6.9mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(2.08g, 収率97%)を得た。

【0152】

製造例 12

1-ベンジル-2-ベンゾイルチオメチルピペリジンの合成：

製造例7において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて1-ベンジル-2-ヒドロキシメチルピペリジン(1.23g, 5.6mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(1.86g, 収率95%)を得た。

【0153】

製造例 13

1-ベンジル-3-ベンゾイルチオピペリジンの合成：

製造例7において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて1-ベンジル-3-ヒドロキシピペリジン(1.42g, 7.42mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(0.95g, 収率41%)を得た。

【0154】

製造例 14

1-ベンジル-4-(2-ベンゾイルチオエチル)ピペラジンの合成：

製造例7において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて1-ベンジル-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン(1.48g, 6.71mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(1.56g, 収率68%)を得た。

【0155】

製造例 15

1-(2-ベンゾイルチオエチル)-4-(2-ピリミジル)ピペラジンの合成:

製造例7において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(2-ピリミジル)ピペラジン(1.06g, 5.1mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(1.36g, 収率82%)を得た。

【0156】

製造例 16

(S)-3-ベンゾイルチオピロリジン・トリフルオロ酢酸塩の合成:

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン(5.56g, 18.1mmol)のアニソール(20ml)溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸(8.36ml, 109mmol)を加え、一夜室温で攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、残渣をエーテルで結晶化し、標記化合物の白色結晶(4.00g, 収率68.7%)を得た。

【0157】

製造例 17

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェナシルピロリジンの合成:

(S)-3-ベンゾイルチオピロリジン・トリフルオロ酢酸塩(1.92g, 6mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン(1.84ml, 13.2mmol)及び臭化フェナシル(1.44g, 7.2mmol)を加えた。反応混合液を室温にし、3.5時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲル(40ml: Merck 9385)を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:3, V/V)より、標記化合物の橙色油状物(1.53g, 収率78%)を得た。

【0158】

製造例 18

(S)-N-(1-ベンゾイルエチル)-3-ベンゾイルチオピロリジン

の合成：

製造例 17において、臭化フェナシルに代えて2-ブロモプロピオフェノン（1022mg, 4.80mmol）を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物（925mg, 収率68%）を得た。

【0159】

製造例 19

(S)-N-アセチル-3-ベンゾイルチオピロリジンの合成：

製造例 17において、臭化フェナシルに代えてクロロアセトン（277mg, 3.00mmol）を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物（351mg, 収率66%）を得た。

【0160】

製造例 20

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-ベンゾイルエチル)ピロリジンの合成：

製造例 17において、臭化フェナシルに代えてβ-クロロプロピオフェノン（404mg, 2.40mmol）を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物（116mg, 収率22%）を得た。

【0161】

製造例 21

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(1-インダノン-2-イル)ピロリジンの合成：

製造例 17において、臭化フェナシルに代えて2-ブロモ-1-インダノン（464mg, 2.2mmol）を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物（419mg, 収率62%）を得た。

【0162】

製造例 22

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-オキソ-2-p-トリルエチル)ピロリジンの合成：

製造例 17において、臭化フェナシルに代えて2-ブロモ-4'-メチルアセ

トフェノン (213 mg, 1.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の無色油状物 (298 mg, 収率 88%) を得た。

【0163】

製造例 23

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-p-フルオロフェニル-2-オキソエチル)ピロリジンの合成:

製造例 17において、臭化フェナシルに代えて2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (173 mg, 1.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (181 mg, 収率 53%) を得た。

【0164】

製造例 24

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(1-テトラロン-2-イル)ピロリジンの合成:

製造例 17において、臭化フェナシルに代えて2-ブロモ-1-テトラロン (491 mg, 2.20 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (28 mg, 収率 4.0%) を得た。

【0165】

製造例 25

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェニルアミノカルボニルメチルピロリジンの合成:

製造例 17において、臭化フェナシルに代えてN-ブロモアセチルアニリン (428 mg, 2.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (592 mg, 収率 87%) を得た。

【0166】

製造例 26

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェネチルピロリジンの合成:

製造例 17において、臭化フェナシルに代えてフェネチルブロミド (185 mg, 1.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (21 mg, 収率 6.7%) を得た。

【0167】

製造例 27

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-ベンジルアミノカルボニルメチルピロリジンの合成:

製造例17において、臭化フェナシルに代えてN-ベンジル- α -ブromoアセトアミド(456mg, 2.00mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の無色結晶(486mg, 収率68%)を得た。

【0168】

製造例 28

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピロリジンの合成:

製造例17において、臭化フェナシルに代えて(R)-スチレンオキシド(120mg, 1.00mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(35mg, 収率11%)を得た。

【0169】

製造例 29

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピロリジンの合成:

製造例17において、臭化フェナシルに代えて(S)-スチレンオキシド(120mg, 1.00mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(31mg, 収率9.5%)を得た。

【0170】

製造例 30

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-p-メトキシフェニル-2-オキソエチル)ピロリジンの合成:

製造例17において、臭化フェナシルに代えて2-bromo-4'-メトキシアセトフェノン(229mg, 1.00mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(216mg, 収率61%)を得た。

【0171】

製造例 31

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(1-ベンゾスベロン-2-イル)ピロリジンの合成:

製造例17において、臭化フェナシルに代えて2-ブロモ-1-ベンゾスベロン(478mg, 2.00mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(60mg, 収率82%)を得た。

【0172】

製造例 32

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-p-フェニルフェニル-2-オキソエチル)ピロリジンの合成:

製造例17において、臭化フェナシルに代えて2-ブロモ-4'-フェニルアセトフェノン(275mg, 1.00mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物(306mg, 収率76%)を得た。

【0173】

製造例 33

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-ベンゾイルピロリジンの合成:

製造例17において、臭化フェナシルに代えてベンゾイルクロリド(506mg, 3.6mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物(570mg, 収率61%)を得た。

【0174】

製造例 34

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-ピルジルメチル)ピロリジンの合成:

製造例17において、臭化フェナシルに代えて α -ピコリルクロリド(300mg, 1.8mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の黄色油状物(100mg, 収率22%)を得た。

【0175】

製造例 35

3-ヒドロキシ-1-フェニルピロリジンの合成:

1,4-ジブロモブタン-2-オール (1.2 g, 5 mmol) のアセトン (25 ml) 溶液に、室温で、アニリン (0.45 ml, 1.5 mmol)、ヨウ化ナトリウム (0.73 g, 5 mmol) 及び炭酸カリウム (1.38 g, 10 mmol) を加えて、55℃で一夜加熱攪拌した。

【0176】

1,4-ジブロモブタン-2-オール (0.6 g, 2.5 mmol) 及び炭酸カリウム (1.38 g, 10 mmol) をさらに加えて、55℃で四日間加熱攪拌した。反応混合物を水に注下し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーで精製して、標記化合物の褐色固体 (0.76 g, 収率93%) を得た。

【0177】

製造例 36

1-フェニル-3-アセチルチオピロリジンの合成：

製造例35で得られた3-ヒドロキシ-1-フェニルピロリジン (0.89 g, 5.5 mmol) の塩化メチレン (25 ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (0.92 ml, 6.6 mmol) を加えた。

【0178】

次いで、メタンスルホニルクロリド (0.51 ml, 6.6 mmol) の塩化メチレン (7 ml) 溶液を5分間で滴下した後、2時間攪拌した。反応混合物を氷水に注下し、塩化メチレンで2回抽出した。有機層を合わせブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物をDMF (18 ml) に溶解し、室温でチオ酢酸カリウム (0.75 g, 6.6 ml) を加えて、65℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温にした後、氷水に注下し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物の赤褐色油状物 (0.64 g, 収率52%) を得た。

【0179】

製造例 37

4-アセチルチオ-N-フェニルブチリルアミドの合成：

4-クロロ-N-フェニルブチルアミド (400 mg)、チオ酢酸カリウム塩 (400 mg) 及びヨウ化カリウム (140 mg) のエタノール (4 ml) 懸濁液を1時間加熱還流した後、酢酸エチルにて希釈し、有機層を、水、飽和重曹水、水で順次洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をフラッシュカラムにて精製し、標記化合物 (359 mg, 収率80%) を得た。

【0180】

製造例 38

3-アセチルチオ-N-フェネチルプロピオニルアミドの合成:

製造例37において、4-クロロ-N-フェニルブチルアミドに代えて3-クロロ-N-フェネチルプロピオニルアミド (400 mg, 2 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 (359 mg, 収率81%) を得た。

【0181】

製造例 39

3-アセチルチオ-N-ベンジル-N-メチルプロピオニルアミドの合成:

製造例37において、4-クロロ-N-フェニルブチルアミドに代えて3-クロロ-N-ベンジル-N-メチルプロピオニルアミド (400 mg, 2 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 (309 mg, 収率85%) を得た。

【0182】

製造例 40

4-アセチルチオ-N-ベンジルブチルアミドの合成:

製造例37において、4-クロロ-N-フェニルブチルアミドに代えて4-クロロ-N-ベンジルブチルアミド (100 mg, 0.5 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 (78 mg, 収率62%) を得た。

【0183】

製造例 41

3-アセチルチオ-N-メチルプロピオニルアミドの合成:

製造例37において、4-クロロ-N-フェニルブチルアミドに代えて3-

クロロ-N-メチルプロピオニルアミド (600 mg, 4.8 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 (150 mg, 収率19%) を得た。

【0184】

製造例 42

2-アセチルチオ-N-メチル-N-フェナシルエチルアミンの合成:

製造例7において、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジンに代えて2-ヒドロキシ-N-メチル-N-フェナシルエチルアミン (500 mg, 2.58 mmol) を用い、チオ安息香酸にかえてチオ酢酸を用いた他は、同様にして、標記化合物の無色結晶 (94 mg, 収率1.6%) を得た。

【0185】

製造例 43

3-アセチルチオ-N-フェニルプロパンアミドの合成:

製造例37において、4-クロロ-N-フェニルブチリルアミドに代えて3-クロロ-N-フェニルプロピオニルアミド (395 mg, 2.15 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡褐色結晶 (458 mg, 収率95%) を得た。

【0186】

製造例 44

3-アセチルチオ-N-((S)-1-フェニルエチル)プロピオニルアミドの合成:

製造例37において、4-クロロ-N-フェニルブチリルアミドに代えて3-クロロ-N-((S)-1-フェニルエチル)プロピオニルアミド (424 mg, 2.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の無色結晶 (440 mg, 収率87%) を得た。

【0187】

製造例 45

3-アセチルチオ-N-((R)-1-フェニルエチル)プロピオニルアミドの合成:

製造例37において、4-クロロ-N-フェニルブチリルアミドに代えて3-

クロロ-N-(R)-1-フェニルエチル) プロピオニルアミド (424 mg, 2.00 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色結晶 (513 mg, 収率100%) を得た。

【0188】

製造例 46

(S)-3-メルカプト-N-フェナシルピロリジンの合成:

(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェナシルピロリジン (195 mg) のメタノール (6 ml) 溶液に室温で1N水酸化ナトリウム (0.62 ml) を加え、25分間同温度にて攪拌した。塩化メチレンで希釈後、有機層を飽和重曹水で洗浄した。水槽をさらに2回塩化メチレンで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣は精製することなく、次の反応に用いた。

【0189】

製造例 47

(S)-3-メルカプト-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジンの合成:

製造例46において、(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェナシルピロリジンに代えて(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(p-ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (194 mg, 0.6 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物を得、次の反応に用いた。

【0190】

製造例 48

N-(2-ベンゾイルエチル)-3-メルカプトピロリジンの合成:

製造例46において、(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェナシルピロリジンに代えてN-(2-ベンゾイルエチル)-3-ベンゾイルチオピロリジン (102 mg, 0.30 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物を得、次の反応に用いた。

【0191】

製造例 49

2-メルカプトメチルピリジンの合成:

製造例46において、(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェナシルピロリジンに代えて2-ベンゾイルチオメチルピリジン(184mg, 1.2mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物を得、次の反応に用いた。

【0192】

製造例 50

(S)-3-メルカプト-N-(2-ピリジルメチル)ピロリジンの合成:

製造例46において、(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェナシルピロリジンに代えて(S)-3-ベンゾイルチオ-N-(2-ピリジルメチル)ピロリジン(188mg, 0.63mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物を得、次の反応に用いた。

【0193】

製造例 51

製造例46において、(S)-3-ベンゾイルチオ-N-フェナシルピロリジンに代えて実施例7~15、18~19、21~32及び36~45を用いた他は、同様にして、ベンゾイルチオ基またはアセチルチオ基をメルカプト基に変換した化合物を得、次の反応に用いた。

【0194】

製造例1~51で得られた化合物の物性を示すデータを表4~12に示す。

なお、表中 s は シングレット(singlet)、d はダブルット(doublet)、t はトリプレット(triplet)、q はカルテット(quartet)、quint はクインテット(quintet)、m はマルチプレット(multiplet)、bs はブロード シングレット(broad singlet)を表す。

内部標準としては、測定溶媒として D₂O を用いた場合は TSP を用い、他の測定溶媒を用いた場合は TMS を用いた。

【0195】

【表4】

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
1	(CDCl ₃) 1.6(1H,bs),1.64-1.78(2H,m),1.78-1.87(1H,m),1.87- 1.96(1H,m),2.30(1H,dt,J=7.6Hz,9.3Hz),2.71-2.76(1H, m),2.95-3.00(1H,m),3.37(1H,d,J=13.1Hz),3.42(1H,dd, J=2.1Hz,10.7Hz),3.65(1H,dd,J=3.5Hz,10.7Hz),3.96 (1H,d,J=13.1Hz),7.2-7.4(5H,m)
2	(CDCl ₃) 1.55(1H,bs),1.64-1.78(2H,m),1.78-1.87(1H,m),1.87- 1.98(1H,m),2.30(1H,dt,J=7.6Hz,9.3Hz),2.71-2.75(1H,m), 2.95-3.00(1H,m),3.37(1H,d,J=13.1Hz),3.42(1H,dd, J=2.1Hz,10.7Hz),3.65(1H,dd,J=3.5Hz,10.7Hz),3.96(1H,d, J=13.1Hz),7.2-7.4(5H,m)
3	(CDCl ₃) 1.34-1.41(2H,m),1.54-1.74(4H,m),2.12-2.18(1H,m),2.43- 2.48(1H,m),2.7(1H,bs),2.84-2.89(1H,m),3.31(1H,d,J=13.4Hz), 3.51(1H,dd,J=3.9Hz,10.8Hz),3.87(1H,dd,J=4.3Hz,10.8Hz), 4.06(1H,d,J=13.4Hz),7.2-7.35(5H,m)
4	(CDCl ₃) 1.45-1.7(3H,m),1.75-1.85(1H,m),2.2-2.3(1H,m),2.35-2.6(4H,m), 3.50(2H,s),3.81(1H,bs),7.2-7.35(5H,m)
5	(CDCl ₃) 2.4-2.65(10H,m),3.51(2H,s),3.60(2H,t,J=5.4Hz),7.2- 7.35(5H,m)
6	(CDCl ₃) 2.58(4H,t,J=5.1Hz),2.59(2H,t,J=5.5Hz),2.6-2.8(1H,bs),3.67 (2H,t,J=5.5Hz),3.84(4H,t,J=5.1Hz),6.49(1H,t,J=4.7Hz),8.31 (2H,d,J=4.7Hz)

【0196】

【表 5】

表 5

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
7	(CDCl ₃) 1.97(4H, t, J=6.8Hz), 3.06-3.10(6H, m), 3.40(2H, t, J=7.6Hz), 7.3-8.2(5H, m)
8	(CDCl ₃) 3.39(2H, t, J=7.0Hz), 4.14(2H, t, J=7.0Hz), 6.17(2H, t, J=2.0Hz), 6.73(2H, t, J=2.0Hz), 7.4-8.0(5H, m)
9	(CDCl ₃) 2.03(2H, tt, J=7.9Hz, 14.7Hz), 2.38(2H, t, J=7.9Hz), 3.25(2H, t, J=7.1Hz), 3.54(2H, t, J=7.1Hz), 3.54(2H, t, J=14.7Hz), 7.4-8.0(5H, m)
1 0	(CDCl ₃) 1.6-1.85(3H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.8-2.9(1H, m), 2.9-3.0(1H, m), 3.11(1H, dd, J=7.1Hz, 13.4Hz), 3.36(1H, d, J=13.1Hz), 3.51(1H, dd, J=3.3Hz, 13.4Hz), 4.16(1H, d, J=13.1Hz), 7.2-8.05(10H, m)
1 1	(CDCl ₃) 1.6-1.85(3H, m), 1.95-2.1(1H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.8-2.9(1H, m), 2.9-3.05(1H, m), 3.11(1H, dd, J=7.1Hz, 13.3Hz), 3.36(1H, d, J=13.1Hz), 3.51(1H, dd, J=3.3Hz, 13.3Hz), 4.16(1H, d, J=13.1Hz), 7.2-8.05(10H, m)
1 2	(CDCl ₃) 1.25-1.8(6H, m), 2.08(1H, ddd, J=3.7Hz, 9.4Hz, 11.7Hz), 2.67(1H, dt, J=3.4Hz, 6.0Hz), 2.78(1H, dt, J=4.1Hz, 8.0Hz), 3.32(1H, d, J=13.4Hz), 3.38(1H, dd, J=6.8Hz, 13.6Hz), 3.48(1H, dd, J=3.1Hz, 13.6Hz), 4.10(1H, d, J=13.4Hz), 7.2-8.05(10H, m)

【0197】

【表6】

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
1 3	(CDCl ₃) 1.6-1.85(2H,m), 1.95-2.05(1H,m), 2.22(1H,dt,J=7.6Hz,9.2Hz), 2.4-2.55(1H,m), 2.84(1H,ddd,J=3.1Hz,7.0Hz,10.7Hz), 2.96(1H, t,J=7.1Hz), 3.12(1H,dd,J=7.1Hz,13.4Hz), 3.36(1H,d,J=13.0Hz), 3.53(1H,dd,J=3.1Hz,13.4Hz), 4.17(1H,d,J=13.0Hz), 7.2-8.1 (10H,m)
1 4	(CDCl ₃) 1.56(4H,bs), 1.57(4H,bs), 2.65(2H,t,J=7.6Hz), 3.21(2H,t, J=7.6Hz), 3.52(2H,s), 7.25-8.0(10H,m)
1 5	(CDCl ₃) 2.61(4H,t,J=5.1Hz), 2.70(2H,t,J=7.3Hz), 3.26(2H,t,J=7.3Hz), 3.85(4H,t,J=5.1Hz), 6.48(1H,t,J=4.7Hz), 7.45(2H,t,J=7.6Hz), 7.58(1H,t,J=7.6Hz), 7.98(2H,d,J=7.6Hz), 8.31(2H,d,J=4.7Hz)
1 6	(CDCl ₃) 2.17(1H,m), 2.57(1H,m), 3.31(1H,dd,J=6Hz,12Hz), 3.41-3.51 (2H,m), 3.88(1H,dd,J=8Hz,12Hz), 4.25(1H,m), 7.46(2H,t, J=8Hz), 7.60(1H,t,J=7Hz), 7.91(2H,d,J=8Hz), 10.14(2H,bs)
1 7	(CDCl ₃) 7.99(1H,d,J=7.1Hz), 7.94(1H,d,J=7.1Hz), 7.51-7.61(1H,m), 7.47(2H,d,J=8.1Hz), 7.43(2H,d,J=7.8Hz), 4.13-4.25(1H,m), 4.04(2H,d,J=4.2Hz), 3.32(1H,dd,J=7.0Hz,10.0Hz), 2.90-3.00 (1H,m), 2.79-2.90(2H,m), 2.46-2.59(1H,m), 1.89-2.02(1H,m)
1 8	(CDCl ₃) 1.39(3H,m), 1.90(1H,m), 2.45(1H,m), 2.76(2H,m), 2.83(1H,m), 3.29(1H,m), 4.10(1H,m), 4.12(1H,m), 7.41-7.47(4H,m), 7.55(2H, t,J=7Hz), 7.92(2H,d,J=8Hz), 8.10(2H,d,J=8Hz)

【0198】

【表7】

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
1 9	(CDCl ₃) 1.96(1H,m),2.16(3H,s),2.50(1H,m),2.66-2.78(2H,m),2.80- 2.85(1H,m),3.18(1H,dd;J=3Hz,10Hz),3.39(2H,d,J=4Hz), 4.16(1H,m),7.44(2H,d,J=7Hz),7.55(1H,t,J=7Hz), 7.93(2H,d,J=8Hz)
2 0	(CDCl ₃) 1.89(1H,m),2.47(1H,m),2.63(1H,q,J=8Hz),2.70(1H,d,J=5Hz), 2.81(1H,m),2.90-3.02(2H,m),3.13(1H,dd,J=7Hz,10Hz), 3.21(2H,t,J=7Hz),4.14(1H,m),7.44(4H,d,J=8Hz),7.55 (2H,dd,J=7Hz,8Hz),7.95(4H,m)
2 1	(CDCl ₃) 1.89(1H,m),2.44(1H,m),2.59(1H,m),2.67-2.88(4H,m), 3.08-3.23(1H,m),4.12(1H,m),4.69(1H,m),7.44(3H,m), 7.56(1H,m),7.64(1H,m),7.70(1H,m),7.76(1H,d,J=8Hz), 7.92(2H,dd,J=8Hz,2Hz)
2 2	(CDCl ₃) 1.95(1H,m),2.41(3H,s),2.52(1H,m),2.83(2H,m),2.91(1H, m),3.29(1H,dd,J=7Hz,10Hz),4.00(2H,d,J=6Hz),4.19(1H,m), 7.25(2H,d,J=7Hz),7.44(2H,d,J=8Hz),7.56(1H,d,J= 7Hz),7.89(2H,d,J=8Hz),7.94(2H,dd,J=1Hz,8Hz)
2 3	(CDCl ₃) 1.96(1H,m),2.51(1H,m),2.77-2.85(2H,m),2.91(1H,m), 3.28(1H,dd,J=8Hz,10Hz),3.98(2H,d,J=4Hz),4.19(1H,m), 7.13(2H,d,J=9Hz),7.44(2H,d,J=8Hz),7.57(1H, d,J=8Hz),7.93(2H,d,J=8Hz),8.03(2H,m)
2 4	(CDCl ₃) 1.79-1.89(1H,m),2.13-2.24(1H,m),2.26-2.37(1H,m),2.38- 2.53(2H,m),2.55-2.63(1H,m),2.66-2.71(1H,m),2.81-3.11(2H,m), 3.32(1H,dd,J=7Hz,10Hz),3.59(1H,m),4.13(1H,m),7.36-7.60 (6H,m),7.89-7.95(2H,m),8.00-8.04(1H,m)

【0199】

【表 8】

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
2 5	(CDCl ₃) 1.99(1H, m), 2.53(1H, m), 2.76(1H, m), 2.89(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 3.00(1H, m), 3.18(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.34(2H, dd, J=17Hz, 39Hz), 4.20(1H, m), 7.09(1H, d, J=7Hz), 7.30(2H, dd, J=7Hz, 8Hz), 7.46(2H, dd, J=7Hz, 8Hz), 7.57(3H, m), 7.94(2H, dd, J=1Hz, 8Hz), 9.05(1H, bs)
2 6	(CDCl ₃) 1.87-1.97(1H, m), 2.41-2.54(1H, m), 2.58-2.68(1H, m), 2.70-2.76(3H, m), 2.78-2.90(3H, m), 3.13(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 4.15(1H, m), 7.18-7.32(5H, m), 7.46(2H, d, J= 7Hz), 7.57(1H, m), 7.94(2H, dd, J=2Hz, 8Hz)
2 7	(CDCl ₃) 1.90(1H, m), 2.44(1H, m), 2.66(1H, dd, J=9Hz, 15Hz), 2.77(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 2.88(1H, m), 3.10(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.26(2H, dd, J=7Hz, 28Hz), 4.11(1H, m), 4.48(2H, m), 7.21-7.28 (4H, m), 7.44(3H, m), 7.58(1H, d, J=8Hz), 7.89(1H, dd, J=1Hz, 8Hz)
2 8	(CDCl ₃) 1.93(1H, m), 2.48(1H, m), 2.57(1H, dd, J=3Hz, 12Hz), 2.78- 2.83(3H, m), 2.91(1H, dd, J=5Hz, 10Hz), 3.11(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 4.16(1H, m), 4.70(1H, dd, J=3Hz, 11Hz), 7.28-7.39 (5H, m), 7.45(2H, d, J=8Hz), 7.57(1H, d, J=7Hz), 7.94(2H, d, J=7Hz)
2 9	(CDCl ₃) 1.87-1.98(1H, m), 2.44-2.65(3H, m), 2.71-2.84(2H, m), 3.00-3.08(1H, m), 3.31(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 4.16(1H, m), 4.73(1H, dd, J=3Hz, 9Hz), 7.27-7.40(5H, m), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.57(1H, m), 7.94(2H, dd, J=2Hz, 8Hz)
3 0	(CDCl ₃) 1.95(1H, m), 2.52(1H, m), 2.84(2H, m), 2.91(1H, m), 3.31 (1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.87(3H, s), 3.99(2H, d, J=6Hz), 4.19(1H, m), 6.93(2H, d, J=9Hz), 7.44(2H, d, J=8Hz), 7.56(1H, d, J=7Hz), 7.93(2H, d, J=9Hz), 7.99(2H, m)

【0200】

【表 9】

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
3 1	(CDCl ₃) 1.60-1.87(3H,m), 2.11-2.24(1H,m), 2.26-2.31(1H,m), 2.32-2.37(1H,m), 2.42(1H,m), 2.53(1H,m), 2.66(1H, m), 2.80-3.10(2H,m), 3.13(1H,m), 3.46(1H,m), 4.05 (1H,m), 7.21-7.26(1H,m), 7.30-7.48(5H,m), 7.54(1H, d, J=7Hz), 7.92(2H, d, J=8Hz)
3 2	(CDCl ₃) 1.97(1H,m), 2.53(1H,m), 2.86(2H,m), 2.94(1H,m), 3.32(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 4.05(2H, d, J=5Hz), 4.20(1H,m), 7.40-7.49(5H,m), 7.56(1H, d, J= 8Hz), 7.62(2H, dd, J=2Hz, 9Hz), 7.68(2H, d, J=8Hz), 7.94(2H, dd, J=2Hz, 8Hz), 8.07(2H, d, J=8Hz)
3 3	(CDCl ₃) 7.96(1H, d, J=7.4Hz), 7.89(1H, d, J=7.5Hz), 7.32-7.65 (8H,m), 4.06-4.24(1H,m), 3.40-3.72(2H,m), 3.72- 3.92(2H,m), 2.40-2.55(1H,m), 2.00-2.20(1H,m)
3 4	(CDCl ₃) 8.56(1H, d, J=4.8Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 7.66(1H, t, J=7.6Hz), 7.55(1H, t, J=7.7Hz), 7.43(3H, t, J=7.4Hz), 7.16(1H, t, J=5.0Hz), 4.10-4.12(1H,m), 3.78-3.91(2H,m), 3.15-3.25(1H,m), 2.75-2.88(1H,m), 2.63-2.75(2H,m), 2.43-2.57(1H,m), 1.87-1.99(1H,m)
3 5	(CDCl ₃) 7.20-7.35(2H,m), 6.70(1H, t, J=7.1Hz), 6.58(2H, d, J=8.4Hz), 4.56-4.69(1H,m), 3.45-3.65(2H,m), 3.20- 3.45(2H,m), 2.15-2.29(1H,m), 2.00-2.15(1H,m)
3 6	(CDCl ₃) 7.19-7.30(2H,m), 6.70(1H, t, J=7.2Hz), 6.55 (2H, d, J=7.9Hz), 4.10-4.20(1H,m), 3.76(1H, dd, J=6.8Hz, 10.0Hz), 3.31-3.52(2H,m), 3.25(1H, dd, J=5.1Hz, 10.1Hz), 2.40-2.54(1H,m), 1.96-2.10(1H,m), 2.34(3H, s)

【0201】

【表10】

製造例 番 号	N M R (δ ppm)
3 7	(CDCl ₃) 2.03(quint, J=7Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 2.42(t, J=7Hz, 2H), 2.98(t, J=7Hz, 3H), 7.10(t, J=7Hz, 1H), 7.32(t, 2H), 7.55(d, J=7Hz, 3H)
3 8	(CDCl ₃) 2.30(s, 3H), 2.42(t, J=7Hz, 2H), 2.82(t, J=7Hz, 2H), 3.12(t, J=7Hz, 2H), 3.51(q, J=7Hz, 2H), 5.50(bs, 1H), 7.15-7.35(m, 5H)
3 9	(CDCl ₃) 2.29, 2.33(s, total 3H), 2.70(t, J=7Hz, 2H), 2.89, 2.95(s, total 3H), 3.15-3.25(m, 2H), 4.51, 4.59(s, total 2H), 7.10-7.40(m, 5H)
4 0	(CDCl ₃) 1.96(quint, J=7Hz, 2H), 2.28(t, J=7Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.93(t, J=7Hz, 2H), 4.44(d, J=6Hz, 2H), 5.93(bs, 1H), 7.25-7.35(m, 5H)
4 1	(CDCl ₃) 2.33(s, 3H), 2.47(t, J=7Hz, 2H), 2.82(d, J=5Hz, 3H), 3.14 (t, J=7Hz, 2H), 5.55(bs, 1H)
4 2	(CDCl ₃) 2.32(3H, s), 2.45(3H, s), 2.78(2H, t, J=7Hz), 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.90(2H, s), 7.46(2H, d, J=7Hz), 7.57(1H, d, J=7Hz), 7.97(2H, d, J=8Hz)

【0202】

【表 1 1】

製造例 番 号	表 1 1 N M R (δ ppm)
4 3	(CDCl ₃) 2.35(3H,s), 2.67(2H,t,J=7Hz), 3.22(2H,t,J=7Hz), 7.11(1H,d,J=7Hz), 7.32(2H,d,J=8Hz), 7.51(2H,d,J=7Hz)
4 4	(CDCl ₃) 1.48(3H,d,J=7Hz), 2.30(3H,s), 2.47(2H,t,J=7Hz), 3.12(2H,t,J=7Hz), 5.11(1H,quint.,J=7Hz), 5.90(1H,bs), 7.23-7.35(5H,m)
4 5	(CDCl ₃) 1.47(3H,d,J=8Hz), 2.30(3H,s), 2.47(2H,t,J=7Hz), 3.11(2H,t,J=7Hz), 5.11(1H,quint.,J=7Hz), 7.22-7.36(5H,m)
4 6	(CDCl ₃) 7.98(2H,d,J=7.2Hz), 7.56(1H,t,J=7.5Hz), 7.45(2H,t, J=7.8Hz), 4.00(2H,d,J=2.0Hz), 3.39-3.50(1H,m), 3.30(1H,dd,J=7.1Hz,9.4Hz), 2.90-3.00(1H,m), 2.72- 2.80(1H,m), 2.55(1H,dd,J=6.6Hz,9.4Hz), 2.38-2.50 (1H,m), 1.74-1.89(2H,m)
4 7	(CDCl ₃) 8.22(2H,d,J=8.6Hz), 7.52(2H,d,J=8.3Hz), 3.82(1H,dd, J=6.6Hz,10.7Hz), 3.61-3.70(1H,m), 3.39-3.55(2H,m), 3.27-3.39(1H,m), 2.26-2.40(1H,m), 1.79-1.87(1H,m), 1.70-1.75(1H,bs)
4 8	(CDCl ₃) 1.75(1H,m), 1.84(1H,bs), 2.38(1H,m), 2.46(1H,dd, J=6Hz,9Hz), 2.70(2H,t,J=6Hz), 2.93(2H,m), 3.08(1H, dd,J=7Hz,9Hz), 3.18(2H,t,J=7Hz), 3.37(1H,bs), 7.47(2H,d,J=7Hz), 7.56(1H,d,J=7Hz), 7.96(2H,d,J=8Hz)

【0203】

【表 1 2】

表 1 2	
製造例 番 号	N M R (δ ppm)
4 9	(CDCl ₃) 8.55(1H, d, J=4.6Hz), 7.93(2H, d, J=8.1Hz), 7.67(1H, t, J=7.6Hz), 7.55(1H, t, J=7.1Hz), 7.11-7.23(1H, m), 3.86(2H, d, J=4.9Hz), 2.00(1H, bs)
5 0	(CDCl ₃) 8.55(1H, d, J=4.2Hz), 7.66(1H, t, J=7.6Hz), 7.55(1H, t, J=7.7Hz), 7.17(1H, t, J=5.1Hz), 3.83(1H, d, J=13.6Hz), 3.78(1H, d, J=13.6Hz), 3.32-3.49(1H, m), 3.08-3.20(1H, m), 2.69-2.83(2H, m), 2.34-2.55(2H, m), 1.72-1.92(2H, m)

【0204】

実施例 1

6,6-ジブロモペニシラン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルの合成:

【0205】

乾燥酢酸エチル 200 ml の 6,6-ジブロモペニシラン酸 29.5 g (0.082 mol) の溶液に、アルゴン気流下、-10℃で、ピリジン 16.6 ml (0.205 mol) を加え、さらに 2,2,2-トリクロロエチルクロロホルム

ート 22.6 ml (0.164 mol) を20分間かけて加えた。

【0206】

50分後、反応混合物を酢酸エチル 200 ml に注下し、水 200 ml、飽和硫酸水素カリウム水溶液 100 ml、5% 亜硫酸水素ナトリウム水溶液 100 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml および飽和食塩水 100 ml で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル 250 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと酢酸エチル-ヘキサン (1:15, V/V) より標記化合物 30.7 g (収率76%) を黄色固形物として得た。

【0207】

NMR: δ (CDCl₃)

1.55 (3H, s), 1.67 (3H, s), 4.68 (1H, s), 4.80 (2H, s), 5.84 (1H, s)

【0208】

実施例 2

6-ブロモ-6-((S,R)-1-ヒドロキシプロピル) ペニシラン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルおよび6-ブロモ-6-((R)-1-ヒドロキシプロピル) ペニシラン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルの合成:

【0209】

乾燥塩化メチレン 100 ml 中の6,6-ジブロモペニシラン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステル 30.1 g (0.061 mol) の溶液にアルゴン気流下-78℃で、2.83M メチルブロモマグネシウムエーテル溶液 22.0 ml (0.062 mol) を8分間かけて加え、さらに塩化メチレン 20 ml 中のプロピオンアルデヒド 4.29 g (0.074 mol) を7分間かけて加えた。30分後、反応混合物に0.1M リン酸緩衝液 (pH7.0) 100 ml を加え、次いで室温とし、水 200 ml および塩化メチレン 400 ml を加え、セライトで不溶物を除去した。

【0210】

有機層をとり、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル 300 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5, V/V) で溶出される極性が小さいほうのフラクションから目的とした (S) -ヒドロキシプロピル体を含む異性体のアルドール付加体の混合物の淡黄色油状物 ((S) -ヒドロキシプロピル体 : (R) -ヒドロキシプロピル体 = 1 : 3 の混合物) 16.75 g (収率 58%) を得た。また、極性が大きいほうのフラクションからは (R) -ヒドロキシプロピル体の白色固形物 6.24 g (収率 22%) を得た。

【0211】

NMR : δ (CDCl₃)

((S) -ヒドロキシプロピル体と (R) -ヒドロキシプロピル体の異性体混合物として)

[1.05 (t, J = 7 Hz), 1.07 (t, J = 7 Hz)] (3 H), 1.4 - 1.95 (2 H, m), [1.55 (s), 1.57 (s)] (3 H), [1.70 (s), 1.71 (s)] (3 H), [2.23 (d, J = 5 Hz), 2.32 (d, J = 5 Hz)] (1 H), [3.86 (dt, J = 3 Hz, 5 Hz), 3.97 (ddd, J = 4 Hz, 7 Hz, 9 Hz)] (1 H), [4.64 (s), 4.65 (s)] (1 H), 4.7 - 4.85 (2 H, m), [5.52 (s), 5.63 (s)] (1 H)

【0212】

実施例 3

(5R, 6R) - 6 - (1-ヒドロキシプロピル) ペニシラン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステルおよび

(5R, 6R) - 6 - (1-ヒドロキシプロピル) ペニシラン酸 2, 2-ジクロロエチルエステルの混合物の合成 :

【0213】

乾燥ベンゼン 150 ml 中の 6-ブロモ-6-((S, R) - 1-ヒドロキシプロピル) ペニシラン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステルおよび 6-ブロモ-6-((R) - 1-ヒドロキシプロピル) ペニシラン酸 2, 2, 2-トリク

クロロエチルエステルの混合物 16.75 g (0.036 mol) の溶液に室温で水素化トリブチルスズ 19.9 ml (0.074 mol) を加え、アルゴン気流下、95-105℃に2時間30分間加熱した後室温とした。

【0214】

14時間後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、残留物をアセトニトリル 200 ml に溶解し、ヘキサン 200 ml で3回洗浄した。アセトニトリル層の溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル 100 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, V/V) より、標記化合物の混合物として淡黄色油状物 12.84 g (収率97%) を得た。

【0215】

NMR: δ (CDCl₃)

(標記化合物の混合物として)

0.9-1.1 (3H, m), 1.45-1.8 (2H, m), [1.57 (s), 1.58 (s)] (3H), [1.72 (s), 1.74 (s)] (3H), 2.65 (1H, d, J=2 Hz), [3.59 (dd, J=4 Hz, 9 Hz), 3.65 (dd, J=4 Hz, 9 Hz)] (1H), 4.0-4.2 (1H, m), 4.4-4.6 (m; CO₂CH₂CHCl₂), 4.53 (s), 4.57 (s) (1H), 4.72 (d, J=12 Hz; CO₂CH₂CCl₃), 4.85 (d, J=12 Hz; CO₂CH₂CHCCl₃), [5.42 (d, J=5 Hz), 5.48 (d, J=5 Hz)] (1H), 5.87 (t, J=5 Hz; CO₂-CH₂CHCl₂)

【0216】

実施例 4

(5R, 6R) - 6 - (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペニシラン酸 2, 2, 2-トリクロロエチルエステルおよび

(5R, 6R) - 6 - (1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペニシラン酸 2, 2-ジクロロエチルエステルの混合物の合成:

【0217】

乾燥ジメチルホルムアミド 50 ml 中の (5R, 6R) - 6 - (1-ヒドロキ

シプロピル) ペニシラン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルと (5R,6R) -6-(1-ヒドロキシシプロピル) ペニシラン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物 8.18 g (0.022 mol) の溶液に、アルゴン気流下、室温で *t*-ブチルジメチルクロロシラン 5.17 g (0.034 mol) を加え、続いて、トリエチルアミン 4.16 ml (0.030 mol) および 4-ジメチルアミノピリジン (少量) を加えた。

【0218】

14時間後、反応混合物をジエチルエーテル 250 ml に注下し、飽和硫酸水素カリウム水溶液 250 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 250 ml および飽和食塩水 250 ml で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル 125 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1:20, V/V) より、標記化合物の混合物として淡黄色油状物 9.94 g (収率93%) を得た。

【0219】

NMR: δ (CDCl₃)

(標記化合物の混合物として)

0.06 (3H, s), 0.13 (3H, s), 0.8-1.0 (3H, m), 0.90 (9H, s), 1.4-1.65 (2H, m), [1.50 (s), 1.57 (s)] (3H), [1.69 (s), 1.73 (s)] (3H), 3.65-3.8 (1H, m), 4.05-4.3 (1H, m), 4.4-4.6 (m; CO₂-CH₂CHCl₂), [4.48 (s), 4.52 (s)] (1H), 4.71 (d, J=12 Hz; CO₂CH₂CCl₃), 4.84 (d, J=12 Hz; CO₂CH₂CCl₃), 5.25-5.45 (1H, m), 5.86 (t, J=5 Hz; CO₂CH₂CHCl₂)

【0220】

実施例 5

2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-(1-*tert*-ブチルジメチルシリルオキシシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-3-ブテン酸 2,2,2-トリク

クロロエチルエステルおよび

2-[(3R,4R) -4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-3-ブテン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物の合成:

【0221】

乾燥塩化メチレン 55 ml 中の (5R,6R) -6-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペニシラン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルと (5R,6R) -6-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペニシラン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物 13.98 g (0.029 mol) の溶液に、アルゴン気流下、0℃でm-クロロ過安息香酸 5.06 g (0.029 mol) を加えた。

【0222】

20分後、反応混合物を酢酸エチル 250 ml で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 250 ml で2回、飽和食塩水 150 ml で1回順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより無色油状物を得た。得られた残渣のトルエン 250 ml 溶液に室温で2-メルカプトベンゾチアゾール 4.91 g (0.029 mol) を加え、アルゴン気流下2時間30分間加熱還流した。反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル 250 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと標記化合物の混合物 18.64 g (収率99%) を得た。

【0223】

NMR: δ (CDCl₃)

(標記化合物の混合物として)

0.05-0.25 (6H,m), 0.8-1.05 (12H,m), 1.75-2.2 (5H,m), 3.8-3.95 (1H,m), 4.2-4.3 (1H,m), 4.4-4.7 (m; CO₂CH₂CHCl₂), 4.7-4.9 (m; CO₂CH₂CCl₃), 4.95-5.3 (3H,m), 5.4-5.55 (1H,m), 5.8-5.9 (m; CO₂CH₂CHCl₂), 7.3-7.5 (2H,m), 7.8-

8.0 (2H, m)

【0224】

実施例 6

2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-2-ブテン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルおよび

2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-2-ブテン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物の合成:

【0225】

乾燥塩化メチレン 60 ml 中の 2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-3-ブテン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルおよび 2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-3-ブテン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物 19.29 g (0.030 mol) の溶液に室温でトリエチルアミン 0.49 ml (3.5 mmol) を加えた。

【0226】

1時間30分後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル 250 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1:5, V/V) より、二重結合異性化体の 2,2,2-トリクロロエチルエステルと 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物の暗黄色油状物 16.96 g (収率 88%) を得た。

【0227】

NMR: δ (CDCl₃)

(標記化合物の混合物として)

0.05-0.25 (6H,m), 0.8-1.1 (12H,m), 1.75-2.2 (8H,m), 3.85-3.9 (1H,m), 4.15-4.3 (1H,m), 4.45-4.9 (m; CO₂CH₂CHCl₂, CO₂CH₂CCl₃), 5.55-5.7 (1H,m), 5.7-5.8 (m; CO₂CH₂CHCl₂), 7.3-7.5 (2H,m), 7.75-7.95 (2H,m)

【0228】

実施例 7

2-[(3R,4R)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-4-イルジチオ]ベンゾチアゾールの合成:

【0229】

酢酸エチル 120ml中の2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-2-ブテン酸 2,2,2-トリクロロエチルエステルと2-[(3R,4R)-4-(ベンゾチアゾール-2-イルジチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル]-3-メチル-2-ブテン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの混合物 2.95g (4.54mmol)の溶液に-78℃でオゾンをバブリングさせた。1時間40分後、バブリングを終了し、ジメチルスルフィド 10ml (0.136mol)を加えた。反応混合物中の溶媒を減圧下留去することにより、イミド体の黄色油状物を得た。

【0230】

メタノール 75ml中のイミド体の溶液に室温でシリカゲル 20gおよび水 7.5mlを加えた。1時間30分後、反応混合物中のシリカゲルを濾別した後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル 100gを用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1:2; V/V)により溶出されるフラクションから目的とした(S)-シリルオキシプロピル体を含む異性体の混合物の白色固形物 0.80g (収率40%; (S)-シリルオキシプロピル体:(R)-シリルオキシプロピル体=1:2)を得た。

【0231】

NMR: δ (CDCl₃)

(1'S体、1'R体混合物として)

[0.14 (s), 0.16 (s)] (3H, s), [0.16 (s), 0.19 (s)] (3H), 0.95 (9H, s), [0.98 (t, J=7 Hz), 0.99 (t, J=7 Hz)] (3H), 1.7-2.1 (2H, m), 3.7-3.85 (1H, m), 4.1-4.25 (1H, m), [5.12 (d, J=5 Hz), 5.18 (d, J=5 Hz)] (1H), [6.54 (bs), 6.70 (bs)] (1H), 7.3-7.5 (2H, m), 7.75-7.95 (2H, m)

【0232】

実施例 8

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルチオペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの合成:

【0233】

実施例7で得た 2 - [(3R, 4R) - 3 - (1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - オキソアゼチジン - 4 - イルジチオ] ベンゾチアゾール 0.80 g (1.82 mmol; (S) - シリルオキシプロピル体: (R) - シリルオキシプロピル体 = 1:2) の乾燥塩化メチレン 8.7 ml の溶液に、アルゴン気流下、0℃でアリルオキザリルクロリド 315 μ l (2.63 mmol) およびトリエチルアミン 330 μ l (2.36 mmol) を加えた。

【0234】

15分後、反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより、イミド体の青褐色油状物を得た。

【0235】

乾燥テトラヒドロフラン 79 ml 中のメチルチオメチレントリフェニルホスホニウムクロリド 1.61 g (4.5 mmol) の懸濁液にアルゴン気流下室温

で1.6N n-ブチルリチウムヘキサン溶液 2.28ml (3.65mmol)を加えた。得られた溶液を25分後、-25℃に冷却し、これに蒸留テトラヒドロフラン 40mlに溶解した先に得られたイミド体を加えた。3時間後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。

【0236】

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルチオペネム-3-カルボン酸 アリルエステル及び(5R,6R)-6-((R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルチオペネム-3-カルボン酸 アリルエステルの混合物の淡黄色油状物 416.3mg (収率53%；(S)-シリルオキシプロピル体：(R)-シリルオキシプロピル体=1：1) および(5R,6R)-6-((R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルチオペネム-3-カルボン酸 アリルエステルの淡黄色油状物 189.0mg (収率24%)を得た。

【0237】

NMR： δ (CDCl₃)

((S)-シリルオキシプロピル体)

0.11 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.98 (3H, t, J=7Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 2.55 (3H, s), 4.06 (1H, dd, J=4Hz, 9Hz), 4.24 (1H, dt, J=4Hz, 9Hz), 4.3-4.4 (1H, m), 4.6-4.85 (2H, m), 5.24 (1H, dd, J=1Hz, 11Hz), 5.42 (1H, dd, J=1Hz, 17Hz), 5.71 (1H, d, J=4Hz), 5.85-6.05 (1H, m)

【0238】

実施例 9

(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 ア

リルエステルの合成：

【0239】

乾燥塩化メチレン 14 ml 中の (5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルチオペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル 203 mg (0.47 mmol) の溶液にアルゴン気流下 - 45℃ で m - クロロ過安息香酸 91 mg (0.53 mmol) を加えた。

【0240】

1 時間後、反応混合物を酢酸エチル 100 ml に注下し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml および飽和食塩水 50 ml で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル 10 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、標記化合物 148 mg (収率 70%) を淡黄色油状物として得た。

【0241】

NMR: δ (CDCl₃)

(スルホキシドに関する異性体の混合物として)

0.13 (6H, s), 0.87 (9H, s), 0.99 (3H, t, J = 7 Hz), 1.7 - 1.9 (2H, m), [2.95 (s), 2.97 (s)] (3H), 4.1 - 4.2 (1H, m), 4.3 - 4.45 (1H, m), 4.6 - 4.85 (2H, m), 5.30 (1H, dd, J = 1 Hz, 11 Hz), 5.42 (1H, dd, J = 1 Hz, 17 Hz), [5.76 (d, J = 4 Hz), 5.91 (d, J = 4 Hz)] (1H), 5.8 - 6.0 (1H, m)

【0242】

実施例 10

(5R,6R) - 2 - (1 - アリルオキシカルボニル - 3 - ピロリジン) チオ - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの合成：

【0243】

乾燥ジメチルホルムアミド 10 ml 中の (5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペ

ネム-3-カルボン酸 アリルエステル 148 mg (0.33 mmol) の溶液にアルゴン気流下-45℃で乾燥ジメチルホルムアミド 5 ml 中のジイソプロピルエチルアミン 65 μ l (0.37 mmol) および乾燥ジメチルホルムアミド 5 ml 中の 1-アリルオキシカルボニル3-メルカプトピロリジン 103 mg (0.55 mmol) を加えた。

【0244】

15分後、反応混合物を酢酸エチル 200 ml に希釈し、飽和硫酸水素カリウム水溶液 100 ml、水 100 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml 及び飽和食塩水 100 ml で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル 10 g を用いてカラムクロマトグラフィーを行なうと、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, V/V) より、極性が大きいフラクションから (5R,6R)-2-(1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン) チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 アリルエステルの一方の異性体 (A) の淡黄色油状物 95.1 mg (収率50%) を得た。

【0245】

極性が小さいフラクションからは (5R,6R)-2-(1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン) チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 アリルエステルのもう一方の異性体 (B) の淡黄色油状物 49.5 mg (収率26%) を得た。

【0246】

NMR: δ (CDCl₃)

(異性体A)

0.11 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.98 (3H, t, J=7 Hz), 1.7-1.9 (1H, m), 1.9-2.15 (1H, m), 2.15-2.3 (1H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 3.4-3.7 (3H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 3.8-3.95 (1H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.5-4.9 (4H, m), 5.15-5.5 (4H, m), 5.73 (1H, d, J=9 Hz),

5.85-6.05 (2H,m)

【0247】

NMR: δ (CDCl₃)

(異性体B)

0.12 (6H,s), 0.88 (9H,s), 0.98 (3H,t, J=7Hz),
1.7-1.95 (2H,m), 1.95-2.2 (1H,m), 2.2-2.5
(1H,m), 3.4-3.7 (3H,m), 3.8-3.95 (2H,m),
4.05-4.15 (1H,m), 4.3-4.4 (1H,m), 4.55-4.85
(4H,m), 5.2-5.5 (4H,m), 5.72 (1H,d, J=5Hz),
5.85-6.05 (2H,m)

【0248】

実施例 11

(5R,6R)-2-(1-アリルオキシカルボニル-4-ピペリジン)
チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピ
ル)ペネム-3-カルボン酸 アリルエステル

【0249】

実施例10と同様にして、(5R,6R)-2-メチルスルフィニル-6-
((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ペネム-3-カ
ルボン酸 アリルエステル及び(5R,6R)-2-メチルスルフィニル-6-
((R)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ペネム-3-カ
ルボン酸 アリルエステルの混合物 146mg (0.33mmol; (S)-シ
リルオキシプロピル体: (R)-シリルオキシプロピル体=4:3)より 1-
アリルオキシカルボニル4-メルカプトピペリジンを作用させてS-シリルオキ
シプロピル体のペネム(2-ピペリジンチオ体)の淡黄色油状物 102.8mg
(収率54%)及び(R)-シリルオキシプロピル体のペネム(2-ピペリジン
チオ体)の淡黄色油状物 49.6mg (収率26%)を得た。

【0250】

NMR: δ (CDCl₃)

((S)-シリルオキシプロピル体)

0.11 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.97 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.45-1.75 (2H, m), 1.75-1.9 (1H, m), 1.9-2.2 (2H, m), 2.85-3.15 (2H, m), 3.3-3.45 (1H, m), 4.0-4.2 (3H, m), 4.3-4.4 (1H, m), 4.55-4.85 (4H, m), 5.15-5.45 (4H, m), 5.69 (1H, d, $J=4\text{ Hz}$), 5.85-6.05 (2H, m)

【0251】

実施例 12

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルチオペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの合成:

【0252】

乾燥テトラヒドロフラン 60 μl 中の (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルチオペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル 39.3 mg (0.09 mmol) の溶液にアルゴン気流下室温で酢酸 31 μl (0.54 mmol) および 1M テトラ - n - ブチルアンモニウムフロリドテトラヒドロフラン溶液 0.27 ml (0.27 mmol) を加えた。

【0253】

21 時間後、反応混合物に酢酸エチル 50 ml を注下し、飽和硫酸水素カリウム水溶液 25 ml、水 25 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 25 ml および飽和食塩水 25 ml で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した後、シリカゲル 10 g を用いてカラムクロマトグラフィを行なうと、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, V/V) より、標記化合物 21.4 mg (収率 74%) を無色油状物として得た。

【0254】

NMR : δ (CDCl₃)

1.04 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.5-1.7 (2H, m), 1.79 (1H, d, $J=5\text{ Hz}$), 1.9-2.1 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.90 (1H, dd, $J=4\text{ Hz}$, 11 Hz), 4.0-4.2 (1H, m), 4.6-

4.9 (2H, m), 5.24 (1H, dd, J=1 Hz, 11 Hz), 5.41
(1H, dd, J=1 Hz, 17 Hz), 5.73 (1H, d, J=4 Hz),
5.85-6.05 (1H, m)

【0255】

実施例 13

(5R, 6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン)
チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸
アリルエステル (異性体A) の合成:

実施例12と同様にして、(5R, 6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン) チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 アリルエステル (実施例10で得た異性体A) 95.1 mg (0.17 mmol) より標記化合物の無色油状物 44.9 mg (収率59%) を得た。

【0256】

NMR: δ (CDCl₃)

1.04 (3H, t, J=7 Hz), 1.5-1.7 (2H, m), 1.80 (1H, d, J=2 Hz), 1.9-2.2 (1H, m), 2.3-2.5 (1H, m),
3.4-3.7 (3H, m), 3.92 (1H, dd, J=4 Hz, 10 Hz),
3.8-4.0 (2H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 4.5-4.85 (4H, m), 5.15-5.5 (4H, m), 5.76 (1H, d, J=4 Hz),
5.85-6.05 (2H, m)

【0257】

実施例 14

(5R, 6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン)
チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸
アリルエステル (異性体B) の合成:

【0258】

実施例12と同様にして、(5R, 6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン) チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリル

ルオキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 アリルエステル (実施例10で得た異性体B) 49.5 mg (0.09 mmol) より標記化合物の無色油状物 34.4 mg (収率87%) を得た。

【0259】

NMR: δ (CDCl₃)

1.06 (3H, t, J=7 Hz), 1.45-1.65 (2H, m), 1.65-1.8 (1H, bs), 1.9-2.2 (1H, m), 2.3-2.5 (1H, m), 3.4-3.7 (3H, m), 3.8-4.0 (3H, m), 3.8-4.0 (3H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 4.5-4.85 (4H, m), 5.15-5.5 (4H, m), 5.76 (1H, d, J=5 Hz), 5.85-6.05 (2H, m)

【0260】

実施例 15

(5R, 6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニル-4-ピペリジン) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸
アリルエステルの合成:

【0261】

実施例12と同様にして、(5R, 6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニル-4-ピペリジン) チオ-6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 アリルエステル 101 mg (0.17 mmol) より標記化合物の淡黄色油状物 36.9 mg (収率45%) を得た。

【0262】

NMR: δ (CDCl₃)

1.05 (3H, t, J=7 Hz), 1.5-1.8 (3H, m), 1.82 (1H, d, J=6 Hz), 1.9-2.25 (3H, m), 2.9-3.2 (2H, m), 3.3-3.45 (1H, m), 3.92 (1H, dd, J=11 Hz), 3.95-4.2 (3H, m), 4.5-4.85 (4H, m), 5.15-5.5 (4H, m), 5.73 (1H, d, J=4 Hz), 5.85-6.05 (2H, m)

【0263】

実施例 16

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルチオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0264】

乾燥塩化メチレン 150 μ l および乾燥酢酸エチル 450 μ l 混液中の (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルチオペネム-3-カルボン酸 アリルエステル 33.4 mg (0.11 mmol) の溶液にアルゴン気流下室温で2-エチルヘキサン酸ナトリウム 20.4 mg (0.12 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11.2 mg (0.01 mmol) およびトリフェニルホスフィン 12.8 mg (0.05 mmol) を加えた。

【0265】

25分後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、残留物を水 3 ml に溶解し、ジエチルエーテル 4 ml で洗浄した。水層を濾過し、HPLCにて精製し、標記化合物の白色固形物 8.9 mg (収率30%)を得た。

【0266】

NMR: δ (CDCl₃)

1.06 (3H, t, J=7 Hz), 1.5-1.7 (1H, m), 1.9-2.1 (1H, m), 2.56 (3H, s), 3.92 (1H, dd, J=4 Hz, 6 Hz), 4.05-4.2 (1H, m), 5.75 (1H, d, J=4 Hz)

IR ν_{\max} (NaCl):

1770, 1683 cm⁻¹

【0267】

実施例 17

(5R,6R)-2-(1-アリル-3-ピロリジン)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 (異性体 A) の合成:

【0268】

乾燥塩化メチレン 350 μ l および乾燥テトラヒドロフラン 350 μ l 混液中の (5R,6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 アリルエステル (実施例 13 で得た異性体 A) 44.9 mg (0.10 mmol) の溶液にアルゴン気流下室温で酢酸 31 μ l (0.54 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 26.4 mg (0.02 mmol) およびトリフェニルホスフィン 14.8 mg (0.06 mmol) を加えた。35 分後、反応混合物中の溶媒を減圧下留去し、残留物を水 3 ml に溶解し、ジエチルエーテル 5 ml で洗浄した。

【0269】

水層を濾過し、ODS-HPLCにより精製し、標記化合物の白色固形物 2.4 mg (収率 61%) を得た。

【0270】

NMR: δ (CD_3OD)

1.03 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.4-1.6 (1H, m), 1.8-2.1 (2H, m), 2.45-2.65 (1H, m), 3.1-3.5 (3H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.71 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$), 3.85-4.1 (3H, m), 5.4-5.6 (2H, m), 5.70 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$), 5.85-6.05 (1H, m)

IR ν_{max} (NaCl):

1770, 1590, 1379 cm^{-1}

【0271】

実施例 18

(5R,6R) - 2 - (1-アリル-3-ピロリジン) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 (異性体 B) の合成:

【0272】

実施例 17 と同様にして、(5R,6R) - 2 - (1-アリルオキシカルボニル-3-ピロリジン) チオ-6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-

3-カルボン酸 アリルエステル (実施例14で得た異性体B) 34.4 mg (0.08 mmol) より標記化合物の白色固形物 17.2 mg (収率61%) を得た。

【0273】

NMR: δ (CD_3OD)

1.03 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.4-1.6 (1H, m), 1.8-2.15 (2H, m), 2.45-2.7 (1H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 3.6-3.85 (2H, m), 3.85-4.1 (3H, m), 5.4-5.6 (2H, m), 5.77 (1H, d, $J=4\text{ Hz}$), 5.85-6.05 (1H, m)

IR ν_{max} (NaCl):

1768, 1590, 1376 cm^{-1}

【0274】

実施例 19

(5R,6R)-2-(1-アリル-4-ピペリジン)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0275】

実施例17と同様にして、(5R,6R)-2-(1-アリルオキシカルボニル-4-ピペリジン)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 アリルエステル 36.9 mg (0.08 mmol) より標記化合物の白色固形物 20.0 mg (収率66%) を得た。

【0276】

NMR: δ (CD_3OD)

1.03 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.4-1.6 (1H, m), 1.8-2.15 (3H, m), 2.15-2.3 (1H, m), 2.3-2.45 (1H, m), 2.8-2.95 (2H, m), 3.3-3.5 (3H, m), 3.5-3.7 (2H, m), 3.8-4.0 (2H, m), 5.48 (1H, s), 5.53 (1H, d, $J=6\text{ Hz}$), 5.70 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$), 5.95-6.15 (1H, m)

IR ν_{\max} (NaCl) :

1766, 1585, 1378 cm^{-1}

【0277】

実施例 20

2-((3R,4R)-4-ベンゾイルチオ-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-オキソアゼチジン-1-イル)-3-メチル-2-ブテン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの合成:

【0278】

(5R,6R)-6-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ペニシラン酸 2,2-ジクロロエチルエステル 467 mg (1 mmol) のアセトニトリル 4 ml 溶液に、AgCl 160 mg、ジアザビスクロウンデセン 180 μl を室温にて順次加え、80 分間攪拌した。得られた溶液に、ベンゾイルクロリド 260 μl を加え、すぐにエーテルで希釈後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで順次洗浄した。

無水硫酸ナトリウムで乾燥し有機層を減圧下留去して得られる残渣をフラッシュクロマトグラフィーにて精製することにより、(1'R) 体および (1'S) 体の混合物 482 mg を得た。

【0279】

NMR: δ (CDCl_3)

(2 種類の異性体混合物として)

[0.112 (s), 0.15 (s), 0.16 (s), 0.22 (s)] (6 H), 0.9-1.0 (m, 3 H), [0.94 (s), 0.97 (s)] (9 H), 2.02 (s, 3 H), [2.19 (s), 2.20 (s)] (3 H), 3.90-3.97 (m, 1 H), [4.0-4.08 (m), 4.2-4.3 (m)] (1 H), 4.45-4.55 (m, 1 H), 4.75-4.85 (m, 1 H), 6.08 (t, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 6.17 (d, $J=6\text{ Hz}$, 1 H), 7.4-7.5 (m, 2 H), 7.55-7.65 (m, 1 H), 7.90-7.93 (m, 2 H)

【0280】

実施例 21

(3R,4R)-4-ベンゾイルチオ-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル-アゼチジン-2-オンの合成:

【0281】

実施例20で得た化合物 482mg (0.84mmol) の酢酸エチル 20ml 溶液に-78℃にて20分間オゾンを吹き込んだ。ジメチルスルフィド 2ml を同温度で加えた後、室温まで昇温した。減圧下溶媒を留去した後、メタノール 12ml、シリカゲル 3g、水 1.2gを加え、30分間攪拌し不溶物を濾別した後溶媒を留去した。フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 293mg (収率93%)を得た。

【0282】

NMR: δ (CDCl₃)

(2種類の異性体混合物として)

0.25-0.20 (m, 6H), [0.94 (s), 0.95 (s)] (1H),
0.95-0.98 (t, 3H), 7.45-7.5 (m, 2H), 7.55-
7.65 (m, 1H), 7.90-7.95 (m, 2H)

【0283】

実施例 22

(5R,6R)-6-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル-2-フェニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルの合成:

【0284】

実施例21で得た化合物 293mg (0.77mmol) の塩化メチレン 3ml 溶液に-20℃にてアリルオキザリルクロリド 171mg、トリエチルアミン 160 μ lを順次滴下した。10分間攪拌後、有機層を飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで順次洗浄した。

【0285】

減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をキシレン 1.2mlに溶解し、これにトリエチルフォスファイト 396 μ lを加え、80℃にて2時間加熱した。キシレン 54mlにて希釈した後、2時間30分加熱還流した。溶媒を留去後

フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 187 mg (53%) を得た。

【0286】

NMR: δ (CDCl₃)

(2種類の異性体混合物として)

0.08-0.15 (m, 6H), 0.15-1.05 (m, 12H), 1.55-1.90 (m, 2H), 3.85-4.15 (m, 1H), 4.35-4.7 (m, 3H), 5.1-5.2 (2H), [5.66 (d, J=5 Hz), 5.80 (d, J=4 Hz)] (1H), 5.7-5.9 (m, 1H), 7.35-7.52 (m, 5H)

【0287】

実施例 23

(5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-フェニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルの合成:

【0288】

実施例22で得た化合物 187 mg (0.41 mmol) のTHF 0.5 ml 溶液に、室温にて酢酸 100 μ l、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド (1M THF溶液) 0.66 ml を順次滴下した。20時間攪拌後、反応液を飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ブラインで順次洗浄した。

【0289】

減圧下溶媒を留去した後、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物を主に含むフラクション 15 mg (10%) を得た。

【0290】

NMR: δ (CDCl₃)

1.05 (t, J=7 Hz, 3H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.95-2.1 (m, 1H), 3.95 (dd, J=10 Hz, 4 Hz, 1H), 4.21 (br. t, 1H), 4.5-4.7 (m, 2H), 5.1-5.25 (m, 2H), 5.7-5.85 (m, 1H), 5.80 (d, J=5 Hz, 1H), 7.35-7.5 (m,

5 H)

【0291】

実施例 24

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-フェニルペネム-3-カルボン酸の合成:

【0292】

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-フェニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステル 15 mgを含む酢酸エチル-塩化メチレン (210 μ l : 70 μ l) 混液に、トリフェニルフォスフィン 2 mg、2-エチルヘキサン酸ナトリウム 7 mgおよびテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 3 mgを加え、3時間攪拌した。水 4 mlにて希釈後、エーテルにて水層を2回洗浄し、得られた水層をHPLCにて精製し、標記化合物 5 mg (収率33%)を得た。

【0293】

NMR: δ (CD₃OD)

1.00 (t, J=7 Hz, 3H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 5.88 (d, J=4 Hz, 1H), 7.35-7.55 (m, 5H)

IR: KBr disk (cm⁻¹)

1774

【0294】

実施例 25

2-((3R,4R)-4-(p-ブロモメチルベンゾイルチオ)-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル-2-オキサゼチジン-1-イル)-3-メチル-2-ブテン酸 2,2-ジクロロエチルエステルの合成:

【0295】

(5R,6R)-6-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ペニシラン酸 2,2-ジクロロエチルエステル 1868 mg (4 mmol)

と、酸クロリドとしてのp-ブロモメチル安息香酸ブロミドを用い、実施例20と同様に反応を行い、標記化合物1.78g(80%)を得た。

【0296】

NMR: δ (CDCl₃)

(2種類の異性体混合物として)

[0.11 (s), 0.15 (s), 0.16 (s), 0.22 (s)] (6H),
0.85-1.0 (m, 12H), 1.65-1.9 (m, 2H), 2.0 (s, 3H),
2.2 (s, 3H), 3.9-4.05 (m, 1H), 4.5 (s, 2H),
4.75-4.85 (m, 1H), 6.07 (t, J=6 Hz, 1H), 6.15
(d, J=6 Hz, 1H), 7.48 (d, J=6 Hz, 2H), 7.90 (d, J=6 Hz, 2H)

【0297】

実施例 26

(3R,4R)-4-(p-ブロモメチル)ベンゾイルチオ-3-(1-tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル-アゼチジン-2-オンの合成:

実施例25で得た化合物 1780mg (2.69mmol)を用いて、実施例21と同様に反応させ、標記化合物 0.977g (収率76%)を得た。

【0298】

NMR: δ (CDCl₃)

(2種類の異性体混合物として)

[0.83 (s), 0.88 (s), 0.14 (s)] (6H), 0.85-0.93 (m, 12H), 1.6-1.9 (m, 2H), [3.75-3.95 (m), 3.92-3.97 (m)] (1H), 4.45 (s, 2H), 5.62-5.65 (m, 1H), [6.1 (br.s), 6.15 (br.s)] (1H), 7.45 (d, J=7 Hz, 2H), 7.86 (d, J=7 Hz, 2H)

【0299】

実施例 27

(5R,6R)-2-(p-ブロモメチルフェニル)-6-((S)-

1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 アリルエステルの合成:

実施例26で得た化合物646mg (1.35mmol) を用い、実施例22と同様に反応させ、標記化合物を主に含むフラクション154mg (収率19%) を得た。

【0300】

NMR: δ (CDCl₃)

0.99-0.11 (m, 6H), 0.91 (s, 9H), 0.99 (t, J=6 Hz, 3H), 1.6-1.9 (m, 2H), 4.12 (d, J=7 Hz, 4 Hz), 4.5 (s, 2H), 4.55-4.7 (m, 1H), 4.76-4.9 (m, 2H), 5.1-5.25 (m, 2H), 5.6-5.9 (m, 1H), 5.78 (d, J=4 Hz, 1H), 7.35-7.5 (m, 4H)

【0301】

実施例 28

(5R, 6R) - 2 - (p-アセトキシメチルフェニル) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 アリルエステルの合成:

【0302】

(5R, 6R) - 2 - (p-ブロモメチルフェニル) - 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 アリルエステルを含むフラクション 35mg (0.06mmol) を用い、実施例23と同様に反応させ、標記化合物10mg (収率38%) を得た。

【0303】

NMR: δ (CDCl₃)

1.06 (t, J=7 Hz, 3H), 1.65-1.8 (m, 1H), 1.9-2.05 (m, 1H), 2.1 (s, 3H), 3.95 (dd, J=7 Hz, 4 Hz, 1H), 4.15-4.3 (br.t, 1H), 4.5-4.7 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 5.15-5.3 (m, 2H), 5.7-5.9 (m, 1H), 5.80 (d, J=4 Hz, 1H), 7.35-7.5 (m, 4H)

【0304】

実施例 29

(5R,6R)-2-(p-アセトキシメチルフェニル)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成:

実施例28で得た化合物 10mg (0.02mmol) を用いて、実施例24と同様に反応させ、標記化合物 2.5mg (収率25%) を得た。

【0305】

NMR: δ (CD₃OD)

1.02 (t, J=7Hz, 3H), 1.5-1.65 (m, 1H), 1.8-2.0 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 4.0-4.15 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.86 (d, J=4Hz, 1H), 7.43 (dd, J=2.7 Hz, 8 Hz, 4H)

【0306】

実施例 30

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(p-ピリジニウムメチルフェニル)ペネム-3-カルボキシラートの合成:

【0307】

(5R,6R)-2-(p-ブロモメチルフェニル)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 アリルエステル 320mg (0.54mmol) のDMF 500 μ l 溶液に、ピリジン 160 μ l を室温にて加え、2時間同温度にて攪拌した。減圧下、溶媒を留去した後、THF 0.5ml に溶解し、室温にてテトラブチルアンモニウムフルオリド (1M THF溶液 0.88ml)、酢酸 130 μ l を順次滴下した。

20時間攪拌後、反応液を水 3ml にて希釈し、エーテルにて水層を2回洗浄した。得られた水層を、HPLCにて精製した。

【0308】

凍結乾燥後、得られた残渣のTHF溶液にトリフェニルフォスフィン 25mg、酢酸 250 μ l、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 30mg を加え、30分間攪拌した。溶媒を留去した後、水 3ml にて希釈し、エー

テルにて水層を2回洗浄した後得られた水層を、HPLCにて精製し、標記化合物48mg(収率22%)を得た。

【0309】

NMR: δ (D_2O)

1.01 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.85-2.0 (m, 1H), 4.04 (dd, $J=10$ Hz, 4 Hz, 1H), 4.15-4.25 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 5.89 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7.48 (q, $J=9$ Hz, 4H), 8.08 (t, $J=6$ Hz, 2H), 8.57 (t, $J=6$ Hz, 1H), 8.9 (d, $J=6$ Hz, 2H)

IR: KBr disk (cm^{-1})

1768, 1604

【0310】

実施例 31

(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-4-フェニルチオアゼチジノンの合成:

【0311】

クロロスルフォニルイソシアナート 9.87mlのジエチルエーテル溶液 174mlに、アルゴン雰囲気下、室温で3-tert-ブチルジメチルシリルオキシ-1-フェニルチオ-1-ペンテン 23.45gのジエチルエーテル溶液 46mlを加え、その温度で4時間攪拌した。これを-50℃に冷却し、チオフェノール 19.3ml、ついでピリジン 15.2mlを加え、-20℃で30分間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

【0312】

減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより(1'R, 3S, 4R及び1'S, 3R, 4S)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-4-フェニルチオアゼチジノンと(1'S, 3S, 4

R及び1'R,3R,4S)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-4-フェニルチオアゼチジノンの混合物(5:2)を7.67g(収率29%)得た。この混合物より再結晶で標記化合物を得た。

【0313】

IR (KBr) :

3158, 1762 cm^{-1}

NMR: δ (CDCl_3)

7.42-7.52 (2H, m), 7.33-7.42 (3H, m), 6.03 (1H, s), 5.09 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 4.00-4.08 (1H, m), 3.14 (1H, t, $J=2.6\text{ Hz}$), 1.45-1.67 (2H, m), 0.87 (9H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (3H, s)

【0314】

実施例 32

(1'R,3R,4R及び1'S,3S,4S)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-4-アセトキシアゼチジノンの合成:

【0315】

酢酸 30 mlに(1'R,3S,4R及び1'S,3R,4S)-3-(1'-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-4-フェニルチオアゼチジノン 4.92 g (14 mmol)を溶かし、室温でこれに酢酸第2銅一水和物 2.00 g (10 mmol)を加え、100℃で75分間加熱した。反応物をセライト濾過した後、溶媒を留去した。

【0316】

残渣を酢酸エチルで希釈し、水ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより3.37g(収率80%)の無色結晶として標記化合物を得た。

【0317】

IR (KBr) :

3170, 1780, 1748 cm^{-1}

NMR: δ (CDCl_3)

6.46 (1H, bs), 5.84 (1H, s), 4.01-4.10 (1H, m),
3.31 (1H, t, $J=4.3\text{ Hz}$), 2.11 (3H, s), 1.53-1.68
(2H, m), 0.87 (9H, s), 0.07 (3H, s), 0.06 (3H, s)

【0318】

実施例 33

(3S, 4R) - 3 - ((R) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 4 - [((R) - テトラヒドロフラン-2-イル) カルボニルチオ] アゼチジン-2-オン及び

(3R, 4S) - 3 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 4 - [((R) - テトラヒドロフラン-2-イル) カルボニルチオ] アゼチジン-2-オンの合成:

【0319】

(R) - テトラヒドロ-2-フリルチオカルボン酸 1.19 g (9 mmol) に 1N-水酸化ナトリウム約 9 ml を加えて pH 9-10 とし、これに実施例 32 で得た化合物 1.81 g (6 mmol) のアセトン溶液 6 ml を加えて、50℃で攪拌した。

【0320】

約 10 分後、反応液を pH 8-9 に再調整し、更に、2 時間加熱攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより 1.79 g (収率 80%) の無色油状物として標記化合物を得た。

【0321】

IR (KBr) :

3158, 1770, 1698 cm^{-1}

NMR: δ (CDCl_3)

(標記化合物の混合物として)

6.28, 6.27 (1H, b s), 5.24, 5.21 (1H, d, J = 2.6 Hz), 4.43-4.52 (1H, m), 3.91-4.16 (3H, m), 3.30 (1H, dd, J = 2.6 Hz, 2.6 Hz), 2.18-2.37 (1H, m), 1.85-2.18 (3H, m), 1.42-1.68 (2H, m), 0.89 (9H, s) 0.08 (6H, s)

【0322】

実施例 34

(5S, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの合成:

【0323】

実施例33で得た化合物 1.49 g (4 mmol) を塩化メチレン 2 ml に溶かし、-20℃に冷却下、アリルオキザリルクロリド 0.99 g (6.7 ml) の塩化メチレン溶液 1.6 ml を加え、ついでトリエチルアミン 0.69 g (6.8 mmol) の塩化メチレン溶液 1.6 ml を加えて、その温度で1.5時間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、水ついで飽和炭酸水素ナトリウム水、飽和硫酸ナトリウム水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

【0324】

トルエンを加え、減圧下溶媒を留去した後、キシレン 20 ml を加え3時間加熱還流した。ヘキサンで希釈し、得られた有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより (5S, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル及び (5R, 6S) - 6 - ((R) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの混合物 1.04 g (収率58%) の黄色油状物を得た。

【0325】

更に丁寧にシリカゲルクロマトグラフィーで混合物を精製することにより目的

とする (5S,6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル 0.48 g を得た。

【0326】

IR (film) :

2955, 1790, 1707 cm^{-1}

NMR: δ (CDCl_3)

5.84 - 6.02 (1H, m), 5.58 (1H, d, $J = 1.3 \text{ Hz}$), 5.32 - 5.49 (2H, m), 5.24 (1H, d, $J = 10.6 \text{ Hz}$), 4.59 - 4.82 (2H, m), 4.00 - 4.11 (1H, m), 3.89 - 4.00 (1H, m), 3.73 - 3.89 (2H, m), 2.33 - 2.50 (1H, m), 1.87 - 2.05 (2H, m), 1.69 - 1.87 (1H, m), 1.45 - 1.69 (2H, m), 0.89 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.07 (3H, s)

【0327】

実施例 35

(5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルの合成:

【0328】

(5S,6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ - 2 - フラニル) ペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステル 343 mg (1 mmol) を脱気した酢酸エチル 200 ml に溶かし、パイレックス容器に入れ、パイレックスフィルターを通して 200 W 高圧水銀ランプ (石井理科製) で 1 時間光照射した。溶媒を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物 106 mg (収率 32%) を得、また原料 191 mg (回収率 56%) を回収した。

【0329】

IR (KBr) :

3500, 1790, 1704 cm^{-1}

NMR: δ (CDCl_3)

5.85-6.02 (1H, m), 5.55 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 5.20-5.48 (3H, m), 4.58-5.82 (2H, m), 4.31-4.42 (1H, m), 3.79-4.09 (3H, m), 2.34-2.53 (1H, m), 1.71-2.10 (5H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 0.87 (9H, s), 0.11 (3H, s), 0.12 (3H, s)

【0330】

実施例 36

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-tert-ヒドロキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ-2-フラニル) ペネム-3-カルボン酸
アリルエステルの合成:

【0331】

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - ((R) - テトラヒドロ-2-フラニル) ペネム-3-カルボン酸 アリルエステル 138 mg (0.30 mmol) をテトラヒドロフラン 0.61 ml に溶かし、室温で酢酸 0.069 ml について 1.0 M テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド-テトラヒドロフラン溶液 (0.89 ml, 0.89 mmol) を加え、50℃で6時間攪拌した。

【0332】

酢酸エチルで希釈し、水、飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和硫酸ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物 79 mg (収率 77%) を得た。

【0333】

IR (film):

2955, 1790, 1704 cm^{-1}

NMR: δ (CDCl_3)

5.86-6.03 (1H, m), 5.58 (1H, d, $J=4.0\text{ Hz}$), 5.22

-5.47 (3H,m), 4.77 (1H,dd, J=5.3Hz, 13.9Hz),
4.63 (1H,dd, J=5.3Hz, 13.9Hz), 4.12-4.27 (1
H,m), 3.95-4.06 (1H,m), 3.82-3.95 (2H,m),
2.39-2.55 (1H,m), 1.76-2.10 (5H,m), 1.03 (3
H,t, J=7.3Hz)

【0334】

実施例 37

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-
((R)-テトラヒドロ-2-フラニル) ペネム-3-カルボン酸の
合成:

【0335】

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((R)-
テトラヒドロ-2-フラニル) ペネム-3-カルボン酸 アリルエステル 20m
gを用い、実施例24と同様に反応を行い標記化合物 9mg (収率50%) を
得た。

【0336】

IR (KBr):

3401, 1771 cm⁻¹

NMR: δ (CDCl₃)

5.60 (1H,d, J=4.0Hz), 5.34 (1H,t, J=7.3Hz),
4.12-4.25 (1H,m), 3.93-4.07 (1H,m), 3.81-
3.93 (2H,m), 2.40-2.59 (1H,m), 1.78-2.12 (4
H,m), 1.48-1.63 (1H,m), 1.04 (3H,t, J=7.3Hz)

【0337】

実施例 38

[(3R,4S)-3-(1-(S)-(tert-ブチルジメチルシリル
オキシ)プロピル)-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル] 酢
酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0338】

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(6.7ml)中の(3R,4S)-3-[1-(S)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル]-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン(1.53g, 4.35mmol)の溶液に、アルゴン気流下ヨード酢酸 p-ニトロベンジルエステル(1.66g, 4.78mmol)及び炭酸カリウム(1.82g, 13.2mmol)を加えた後、反応混合物を50~55℃とした。4.5時間後、反応混合物を水(50ml)で希釈し、塩化メチレン(100mlおよび50ml)で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

【0339】

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル(38g)を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-ヘキサン(1:8, V/V)より、2-[(3R,4S)-3-(1-(S)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル]酢酸 p-ニトロベンジルエステルの微黄色油状物(2.20g, 収率93%)を得た。

【0340】

NMR: δ (CDCl₃)

0.01 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.86 (9H, s), 0.91 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.55-1.7 (2H, m), 3.17 (1H, dd, J=2.1 Hz, 2.8 Hz), 3.93 (1H, d, J=17.8 Hz), 4.05-4.1 (1H, m), 4.25 (1H, d, J=17.8 Hz), 5.16 (1H, d, J=13.2 Hz), 5.22 (1H, d, J=13.2 Hz), 5.30 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.47 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.22 (2H, d, J=8.7 Hz)

【0341】

実施例 39

2-[ビス(ベンゾイルチオ)メチリデン]-2-[(3R,4S)-3-(1-(S)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-4-

ーフェニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル] 酢酸 p-ニトロベンジル
エステルの合成:

【0342】

蒸留テトラヒドロフラン (25 ml) 中のヘキサメチルジシラザン (1.65 g, 10.2 mmol) の溶液にアルゴン気流下、室温で、n-ブチルリチウムの 1.71 N ヘキサン溶液 (5.3 ml, 9.06 mmol) を加えた。30 分後、反応混合物を -78℃ に冷却した後、蒸留テトラヒドロフラン (5 ml) 中の 2-[(3R,4S)-3-(1-(S)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル] 酢酸 p-ニトロベンジルエステル (2.50 g, 4.59 mmol) を加えた。

【0343】

10 分後、反応混合物に二硫化炭素 (0.55 ml, 9.14 mmol) および蒸留テトラヒドロフラン (5 ml) 中の塩化ベンゾイル (1.6 ml, 13.8 mmol) を順次加えた。10 分後、反応混合物に酢酸 (0.45 ml, 7.84 mmol) を加えた後、酢酸エチル (200 ml) に注下し、飽和食塩水 (100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル (50 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, V/V) より、2-[ビス(ベンゾイルチオ)メチリデン]-2-[(3R,4S)-3-(1-(S)-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロピル)-4-フェニルチオ-2-アゼチジノン-1-イル] 酢酸 p-ニトロベンジルエステルの微黄色固形物 (3.37 g, 収率 88%) を得た。

【0344】

NMR: δ (CDCl₃)

0.01 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.83 (9H, s), 0.90 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.5-1.65 (2H, m), 3.12 (1H, dd, J = 2.5 Hz, 2.8 Hz), 3.95-4.0 (1H, m), 5.24 (1H, d, J = 12.9 Hz), 5.30 (1H, d, J = 12.9 Hz),

5.85 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 7.2-7.35 (3H, m), 7.35-7.4 (2H, m), 7.4-7.5 (4H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 7.69 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.80 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.92 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 7.99 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$)

【0345】

実施例 40

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルチオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

【0346】

蒸留塩化メチレン (40 ml) 中の 2 - [ビス (ベンゾイルチオ) メチリデン] - 2 - [(3R, 4S) - 3 - (1 - (S) - tert - ブチルジメチルシリルオキシ) プロピル) - 4 - フェニルチオ - 2 - アゼチジノン - 1 - イル] 酢酸 p - ニトロベンジルエステル (2.43 g, 2.93 mmol) の溶液にアルゴン気流下、 -5°C で、塩化スルフリル (0.44 ml, 4.41 mmol) を加えた。15分後、反応混合物に酢酸アリル (1.6 ml, 14.8 mmol) およびジフェニルジスルフィド (639 mg, 2.93 mmol) を順次加え、5分後、反応混合物を氷冷した。

【0347】

20分後、反応混合物に蒸留塩化メチレン (4 ml) 中のモルホリン (0.77 ml, 8.80 mmol) およびトリエチルアミン (0.60 ml, 4.30 mmol) を加え、さらに10分後、ヨウ化メチル (0.70 ml, 11.2 mmol) およびトリエチルアミン (0.40 ml, 2.87 mmol) を加えた。反応混合物を室温とし、1時間後、酢酸エチル (200 ml) に注下し、飽和硫酸水素カリウム水溶液 (100 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄した。

【0348】

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、残留物をシリカゲル (50 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチルーヘキ

サン (1 : 8, V/V) より、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルチオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの微黄色固形物 (1.07 g, 収率 70%) を得た。

【0349】

NMR : δ (CDCl₃)

0.12 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.88 (9H, s), 0.99 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.75 - 1.9 (2H, m), 2.56 (3H, s), 4.09 (1H, dd, J = 4.0 Hz, 9.5 Hz), 4.35 (1H, dt, J = 4.5 Hz, 9.5 Hz), 5.21 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.47 (1H, d, J = 13.8 Hz), 5.73 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.21 (2H, d, J = 8.7 Hz)

【0350】

実施例 41

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成 :

【0351】

蒸留塩化メチレン (20 ml) 中の (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルチオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (1.068 g, 2.03 mmol) の溶液にアルゴン気流下 - 30℃で m - クロロ過安息香酸 (393 mg, 2.28 mmol) を加えた。

【0352】

1 時間後、反応混合物を酢酸エチル (200 ml) に注下し、0.01 N チオ硫酸ナトリウム水溶液 (30 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) および飽和食塩水 (100 ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル (50 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1, V/V) より

、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(2種の異性体の混合物)の淡黄色固形物(793mg, 収率72%)を得た。

【0353】

NMR: δ (CDCl₃)

0.13 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.75-1.85 (2H, m), 2.95 (3H, s), 4.18 (1H, dt, J=4.2 Hz, 10.2 Hz), 4.35-4.45 (1H, m), 5.23 (0.6H, d, J=13.5 Hz), 5.24 (0.4H, d, J=13.5 Hz), 5.44 (0.4H, d, J=13.5 Hz), 5.44 (0.6H, d, J=13.5 Hz), 5.78 (0.4H, d, J=4.2 Hz), 5.93 (0.6H, d, J=4.2 Hz), 7.58 (1.2H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (0.8H, d, J=8.7 Hz), 8.24 (2H, d, J=8.7 Hz)

【0354】

実施例 42

(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0355】

乾燥ジメチルホルムアミド(6ml)中の(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(179mg, 0.33mmol)の溶液にアルゴン気流下-30℃で乾燥ジメチルホルムアミド(2ml)中のジイソプロピルエチルアミン(75 μ l; 0.43mmol)および乾燥ジメチルホルムアミド(2ml)中の(S)-3-メルカプト-1-ベンジルピロリジン(84mg, 0.43mmol)を加えた。

【0356】

20分後、反応混合物を酢酸エチル(100ml)に注下し、飽和硫酸水素カ

リウム水溶液 (50 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) および飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル (15 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-ヘキサン (1:8, V/V) より、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの淡黄色油状物 (110 mg, 収率 50%) を得た。

【0357】

NMR: δ (CDCl₃)

0.10 (3H, s), 0.11 (3H, s), 0.87 (9H, s), 0.99 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.7-1.95 (3H, m), 2.3-2.45 (1H, m), 2.45-2.55 (1H, m), 2.55-2.65 (1H, m), 2.65-2.75 (1H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.63 (2H, s), 3.75-3.9 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J=4.0 Hz, 9.8 Hz), 4.3-4.4 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=13.8 Hz), 5.46 (1H, d, J=13.8 Hz), 5.69 (1H, d, J=4.0 Hz), 7.61 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.21 (2H, d, J=8.7 Hz)

【0358】

実施例 43

(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0359】

蒸留テトラヒドロフラン (120 μ l) 中の (5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (108 mg, 0.16 mmol) の溶液にアルゴン気流下室温で酢

酸 ($60\mu\text{l}$, 1.05mmol) および 1M n -テトラブチルアンモニウムフロリドテトラヒドロフラン溶液 (0.53ml , 0.53mmol) を加えた。17時間後、反応混合物に酢酸エチル (50ml) を注下し、飽和硫酸水素カリウム水溶液 (10ml)、飽和食塩水 (10ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) および飽和食塩水 (10ml) で順次洗浄した。

【0360】

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル (10g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行うと、酢酸エチル-ヘキサン ($2:1, \text{V/V}$) より、 $(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - \text{ベンジルピロリジン} - 3 - \text{イル})$ チオ- $6 - ((S) - 1 - \text{ヒドロキシプロピル})$ ペネム- $3 - \text{カルボン酸 } p\text{-ニトロベンジルエステル}$ の無色油状物 (79mg , 収率 88%) を得た。

【0361】

NMR: δ (CDCl_3)

1.06 ($3\text{H}, \text{t}, J = 7.4\text{Hz}$), $1.55 - 1.65$ ($1\text{H}, \text{m}$), 1.65 ($1\text{H}, \text{bs}$), $1.8 - 1.9$ ($1\text{H}, \text{m}$), $1.9 - 2.05$ ($1\text{H}, \text{m}$), $2.3 - 2.45$ ($1\text{H}, \text{m}$), 2.57 ($1\text{H}, \text{dd}, J = 5.8\text{Hz}, 10.2\text{Hz}$), 2.65 ($2\text{H}, \text{t}, J = 6.9\text{Hz}$), 3.15 ($1\text{H}, \text{dd}, J = 7.4\text{Hz}, 10.2\text{Hz}$), 3.61 ($1\text{H}, \text{d}, J = 13.0\text{Hz}$), 3.65 ($1\text{H}, \text{d}, J = 13.0\text{Hz}$), $3.75 - 3.85$ ($1\text{H}, \text{m}$), 3.92 ($1\text{H}, \text{dd}, J = 4.0\text{Hz}, 10.5\text{Hz}$), $4.05 - 4.15$ ($1\text{H}, \text{m}$), 5.20 ($1\text{H}, \text{d}, J = 13.8\text{Hz}$), 5.46 ($1\text{H}, \text{d}, J = 13.8\text{Hz}$), 5.73 ($1\text{H}, \text{d}, J = 4.0\text{Hz}$), $7.3 - 7.35$ ($5\text{H}, \text{m}$), 7.61 ($2\text{H}, \text{d}, J = 8.8\text{Hz}$), 8.21 ($2\text{H}, \text{d}, J = 8.8\text{Hz}$)

【0362】

実施例 44

$(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - \text{ベンジルピロリジン} - 3 - \text{イル})$ チオ- $6 - ((S) - 1 - \text{ヒドロキシプロピル})$ ペネム- $3 - \text{カルボン酸}$ の合成:

【0363】

10%パラジウム炭素(150mg)に0.1M-リン酸緩衝液(pH7.0)(2.6ml)を加え、大気圧下室温で水素に置換した後、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(76mg,0.16mmol)のテトラヒドロフラン溶液(3.9ml)を加えた。

【0364】

2.5時間後、不溶物を除いた後、テトラヒドロフランを減圧下留去し、凍結乾燥した。残留物を水-アセトニトリル(1mMギ酸アンモニウム)(95:5, V/V)混液に溶解し、不溶物を除いた後、オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したカラム(20mmφ×250mm)を用いて高速液体クロマトグラフィー[グラジェント溶出;水-アセトニトリル(1mMギ酸アンモニウム)86:14~32:68, V/V]を行い、凍結乾燥することにより、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の白色固形物(7.0mg,収率12%)を得た。

【0365】

NMR: δ (D₂O)

1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45-1.65 (1H, m), 1.75-1.95 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m), 2.5-2.7 (1H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.5-3.6 (1H, m), 3.7-3.8 (1H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.3-4.4 (2H, m), 5.74 (1H, bs), 7.51 (5H, bs)

IR ν_{max} (NaCl):

1762, 1560, 1374 cm⁻¹

【0366】

実施例 45

(5R,6R)-2-((S)-1-アリルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキ

シプロピル) - ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル

の合成:

【0367】

実施例42と同様にして、(5R,6R) - 2 - メチルスルフィニル - 6 - (S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (540mg, 1.0mmol) より標記化合物の黄色アモルファス (505mg, 収率76%) を得た。

【0368】

NMR: δ (CDCl₃)

8.21 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.8 Hz),
5.88 - 6.00 (1H, m), 5.75 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.46
(1H, d, J = 13.7 Hz), 5.30 (1H, d, J = 16.0 Hz),
5.17 - 5.23 (2H, m), 4.60 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.30
- 4.38 (1H, m), 4.12 (1H, dd, J = 4.1 Hz, 9.4 Hz),
3.82 - 3.95 (2H, m), 3.41 - 3.77 (1H, m), 2.30 -
2.42 (1H, m), 1.98 - 2.12 (1H, m), 1.85 - 1.90
(1H, m), 1.45 - 1.60 (1H, m), 0.99 (3H, t, J = 7.5
Hz), 0.88 (9H, s), 0.12 (3H, s), 0.11 (3H, s)

IR ν_{\max} (NaCl):

1790, 1704 cm⁻¹

【0369】

実施例 46

(5R,6R) - 2 - ((S) - 1 - アリルオキシカルボニルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

【0370】

実施例43と同様にして、(5R,6R) - 2 - ((S) - 1 - アリルオキシカルボニルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジ

ルエステル (495 mg, 0.75 mmol) より標記化合物の黄色アモルファス (320 mg, 収率 78%) を得た。

【0371】

NMR: δ (CDCl₃)

8.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),
5.88-6.00 (1H, m), 5.79 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 5.46
(1H, d, $J = 16.7$ Hz), 5.30 (1H, d, $J = 17.3$ Hz),
5.15-5.26 (2H, m), 4.60 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.08
-4.18 (1H, m), 3.84-3.99 (3H, m), 3.42-3.67
(3H, m), 2.29-2.43 (1H, m), 1.92-2.10 (1H, m),
1.44-1.69 (1H, m), 1.07 (3H, t, $J = 7.4$ Hz)

IR ν_{\max} (NaCl):

3415, 1785, 1694 cm⁻¹

【0372】

実施例 47

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - アリルピロリジン - 3 - イル) チオー
6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - ペネム - 3 - カルボン酸 p -
ニトロベンジルエステル及び (5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (5, 5
-ジメチル - 3 - オキソシクロヘキセン - 1 - イル) ピロリジン - 3 - イ
ル) チオー 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - ペネム - 3 - カル
ボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

【0373】

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - アリルオキシカルボニルピロリジン - 3
- イル) チオー 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - ペネム - 3 - カルボ
ン酸 p - ニトロベンジルエステル (247 mg, 0.45 mmol) を塩化メチ
レンに溶かし、室温でテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム及びジメド
ンを加え 30 分間攪拌した。溶媒を除き、カラムクロマトグラフィーにて精製
した。

【0374】

標記化合物 (5R,6R)-2-((S)-1-アリルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの茶色アモルファス (52 mg, 収率 23%) 及び (5R,6R)-2-((S)-1-(5,5-ジメチル-3-オキソシクロヘキセン-1-イル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの茶色アモルファス (188 mg, 収率 71%) を得た。

【0375】

NMR: δ (CDCl₃)

8.41 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.7 Hz), 5.80-5.94 (1H, m), 5.75 (1H, d, J=4.0 Hz), 5.46 (1H, d, J=13.7 Hz), 5.2 (2H, d, J=13.7 Hz), 5.13 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.07-4.16 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J=4.0 Hz, 10.3 Hz), 3.74-3.86 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 2.48-2.75 (3H, m), 2.30-2.48 (1H, m), 1.91-2.06 (1H, m), 1.80-1.91 (1H, m), 1.50-1.72 (1H, m), 1.06 (3H, t, J=7.4 Hz)

IR ν_{\max} (NaCl):

1780, 1684 cm⁻¹

【0376】

NMR: δ (CDCl₃)

8.21 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.60 (2H, d, J=8.6 Hz), 5.81 (1H, d, J=3.9 Hz), 5.47 (1H, d, J=13.6 Hz), 5.20 (1H, d, J=13.6 Hz), 5.05 (1H, s), 4.09-4.19 (1H, m), 3.92-4.02 (2H, m), 3.25-3.68 (4H, m), 2.36-2.53 (1H, m), 2.09-2.22 (1H, m), 1.92-2.09 (1H, m), 2.28 (2H, s), 2.17 (2H, s), 1.44-1.65 (1H, m), 1.00-1.14 (9H, m)

IR ν_{\max} (NaCl) :

1785, 1685 cm^{-1}

【0377】

実施例 48

(5R,6R)-2-((S)-1-プロピルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0378】

10%パラジウム炭素(110mg)に0.1M-リン酸緩衝液(pH7.0)(5.5ml)を加え、水素で置換した後、(5R,6R)-2-((S)-1-アリルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(56mg, 0.11mmol)のテトラヒドロフラン溶液(5.5ml)を加えた。大気圧下、室温で3時間攪拌した。触媒を除いた後、テトラヒドロフランを減圧下留去し、凍結乾燥した。オクタデシル化シリカゲルを充填したカラム(20mm ϕ ×250mm)を用いて高速液体クロマトグラフィー[グラジェント溶出;水-アセトニトリル(1mMギ酸アンモニウム)]を行い、凍結乾燥の後、標記化合物の白色粉末(16mg, 収率39%)を得た。

【0379】

NMR: δ (D_2O)

5.81 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 4.03-4.30 (3H, m), 3.11-4.00 (6H, m), 2.51-2.80 (1H, m), 1.99-2.27 (1H, m), 1.68-1.99 (3H, m), 1.50-1.68 (1H, m), 0.90-1.14 (6H, m)

IR ν_{\max} (KBr) :

3356, 1774, 1584 cm^{-1}

【0380】

実施例 49

(5R,6R)-2-((S)-1-プロボキシカルボニルピロリジン-3

—イル) チオ—6—((S)—1—ヒドロキシプロピル)—ペネム—3—
カルボン酸及び(5R,6R)—2—((S)—ピロリジン—3—イル) チ
オ—6—((S)—1—ヒドロキシプロピル)—ペネム—3—カルボン酸
の合成:

【0381】

実施例48と同様にして、(5R,6R)—2—((S)—1—アリルオキシ
カルボニルピロリジン—3—イル) チオ—6—((S)—1—ヒドロキシプロピ
ル)—ペネム—3—カルボン酸 p—ニトロベンジルエステル(40mg, 0.0
7mmol)より標記化合物の(5R,6R)—2—((S)—1—プロポキシ
カルボニルピロリジン—3—イル) チオ—6—((S)—1—ヒドロキシプロピ
ル)—ペネム—3—カルボン酸の白色粉末(4mg, 収率13%)及び(5R,
6R)—2—((S)—ピロリジン—3—イル) チオ—6—((S)—1—ヒド
ロキシプロピル)—ペネム—3—カルボン酸の白色粉末(14mg, 収率58%
)を得た。

【0382】

NMR: δ (D_2O)

5.74 (1H, s), 3.89—4.08 (5H, m), 3.41—3.61
(3H, m), 2.28—2.45 (1H, m), 1.80—2.09 (2H, m),
1.58—1.71 (2H, m), 1.43—1.58 (1H, m), 1.02
(3H, t, $J=7.4$ Hz), 0.96 (3H, t, $J=7.4$ Hz)

【0383】

NMR: δ (D_2O)

5.81 (1H, d, $J=3.6$ Hz), 4.03—4.22 (3H, m), 3.78
(1H, dd, $J=6.5$ Hz, 12.8 Hz), 3.39—3.61 (4H, m),
2.48—2.61 (1H, m), 2.06—2.19 (1H, m), 1.80—
2.94 (1H, m), 1.49—1.65 (1H, m), 1.00 (3H, t, $J=$
7.4 Hz)

IR ν_{max} (KBr): 3420, 1764, 1596 cm^{-1}

【0384】

実施例 50

(5R,6R)-2-((S)-1-(5,5-ジメチル-3-オキソシクロヘキセン-1-イル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0385】

実施例44と同様にして、(5R,6R)-2-((S)-1-(5,5-ジメチル-3-オキソシクロヘキセン-1-イル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(60mg, 0.13mmol)より標記化合物の白色粉末(31mg, 収率53%)を得た。

【0386】

NMR: δ (D_2O)

5.80 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 4.01-4.20 (4H, m), 3.66-3.98 (2H, m), 3.41-3.66 (2H, m), 2.39-2.58 (1H, m), 2.46 (2H, d, $J=10.2$ Hz), 2.18 (1H, s), 2.04-2.20 (1H, m), 1.80-1.95 (1H, m), 1.49-1.67 (1H, m), 1.07 (6H, s), 1.00 (3H, t, $J=7.4$ Hz)

IR ν_{max} (KBr): 3385, 1770, 1540 cm^{-1}

【0387】

実施例 51

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルチオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0388】

実施例43において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルチオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル

(1050mg, 2.0mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の褐色油状物 (681mg, 収率83%) を得た。

【0389】

実施例 52

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

【0390】

実施例9において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルチオペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルチオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (475mg, 1.2mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の白色粉状物 (317mg, 収率64%) を得た。

【0391】

実施例 53

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) チオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

【0392】

実施例10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (96mg, 0.23mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - メルカプト - 1 - (p - ニトロベンジルオキシカルボニル) ピロリジン (194mg, 0.6mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 (130mg, 収率90%) を得た。

【0393】

実施例 54

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(1-フェニルピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0394】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(64mg, 0.15mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて1-フェニル-3-アセチルチオピロリジン(171mg, 0.6mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(63mg, 収率77%)を得た。

【0395】

実施例 55

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-フェネチルピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0396】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(20mg)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて(S)-3-ベンゾイルチオ-1-フェネチルピロリジン(50mg, 0.16mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(16mg, 収率61%)を得た。

【0397】

実施例 56

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(1-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0398】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(39mg, 0.1mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて(S)-3-ベンゾイルチオ-1-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピロリジン(67mg, 0.21mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(36mg, 収率68%)を得た。

【0399】

実施例 57

(5R,6R)-2-(1-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0400】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(39mg, 0.1mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-(S)-ベンゾイルチオ-1-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピロリジン(50mg, 0.15mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(26mg, 収率49%)を得た。

【0401】

実施例 58

(5R,6R)-2-((S)-1-ベンゾイルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0402】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(64mg, 0.15mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて(S)-3-ベンゾイルチオ-1-ベンゾイルピロリジン(189mg, 0.6mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(100mg, 収率100%)を得た。

【0403】

実施例 59

(5R,6R)-2-((S)-1-アセトニルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0404】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(64mg, 0.15mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて(S)-1-アセトニル-3-ベンゾイルチオピロリジン(162mg, 0.6mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(

19mg, 収率24%)を得た。

【0405】

実施例 60

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-フェナシルピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0406】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (64mg, 0.15mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて (S)-3-メルカプト-N-フェナシルピロリジン (195mg, 0.6mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 (69mg, 収率79%) を得た。

【0407】

実施例 61

(5R,6R)-2-((S)-1-(2-p-フルオロフェニル-2-オキソエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0408】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (48mg, 0.11mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて (S)-3-ベンゾイルチオ-1-(2-p-フルオロフェニル-2-オキソエチル)ピロリジン (103mg, 0.3mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物 (103mg, 収率79%) を得た。

o 1) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (37 mg, 収率 60%) を得た。

【0409】

実施例 62

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (2 - オキソ - 2 - p - トリルエチル) ピロリジン - 3 - イル)

チオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

【0410】

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (41 mg, 0.1 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - ベンゾイルチオ - 1 - (2 - オキソ - 2 - p - トリルエチル) ピロリジン (68 mg, 0.2 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (38 mg, 収率 63%) を得た。

【0411】

実施例 63

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (2 - p - メトキシフェニル - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

【0412】

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (42 mg, 0.1 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - ベンゾイルチオ - 1 - (2 - p

ーメトキシフェニル-2-オキシエチル) ピロリジン (67 mg, 0.2 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (23 mg, 収率 38%) を得た。

【0413】

実施例 64

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (2 - p - フェニルフェニル - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成 :

【0414】

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (40 mg, 0.1 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - ベンゾイルチオ - 1 - (2 - p - フェニルフェニル - 2 - オキシエチル) ピロリジン (80 mg, 0.2 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (27 mg, 収率 44%) を得た。

【0415】

実施例 65

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (2 - ベンゾイルエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成 :

【0416】

実施例 10 において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジ

ルエステル (42 mg, 0.1 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて (S)-1-(2-ベンゾイルエチル)-3-ベンゾイルチオピロリジン (102 mg, 0.30 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (14 mg, 収率 23%) を得た。

【0417】

実施例 66

(5R, 6R)-2-((S)-1-(1-ベンゾイルエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0418】

実施例 10 において、(5R, 6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (64 mg, 0.15 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて (S)-1-(1-ベンゾイルエチル)-3-ベンゾイルチオピロリジン (93 mg, 0.3 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (37 mg, 収率 41%) を得た。

【0419】

実施例 67

(5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-フェニルアミノカルボニルメチルピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0420】

実施例 10 において、(5R, 6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロ

ロピル) - 2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (42 mg, 0.10 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-(S)-ベンゾイルチオ-N-フェニルアミノカルボニルメチルピロリジン (110 mg, 0.3 mmol) を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (52 mg, 収率87%) を得た。

【0421】

実施例 68

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルアミノカルボニルメチルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

【0422】

実施例10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (43 mg, 0.10 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-(S)-ベンゾイルチオ-N-ベンジルアミノカルボニルメチルピロリジン (106 mg, 0.3 mmol) を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (48 mg, 収率78%) を得た。

【0423】

実施例 69

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (1-インダノン-2-イル) ピロリジン - 3 - イル) チオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

【0424】

実施例10において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボ

ン酸 アリルエステルに代えて (5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (42 mg, 0.1 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - ベンゾイルチオ - 1 - (1 - イنداノン - 2 - イル) ピロリジン (185 mg, 0.55 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (42 mg, 収率 71%) を得た。

【0425】

実施例 70

(5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (1 - テトラロン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) チオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成：

【0426】

実施例 10において、(5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - メチルスルフィニルペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (44 mg, 0.1 mmol) を用い、1 - アリルオキシカルボニル - 3 - メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3 - ベンゾイルチオ - 1 - (1 - テトラロン - 2 - イル) ピロリジン (74 mg, 0.22 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後に用いた他は、同様にして、標記化合物 (10 mg, 収率 17%) を得た。

【0427】

実施例 71

(5R,6R) - 2 - ((S) - 1 - (1 - ベンゾスベロン - 2 - イル) ピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成：

【0428】

実施例 10において、(5R,6R) - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチル

ジメチルシリルオキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6- ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (39 mg, 0.1 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて (S) - 3-ベンゾイルチオ-1- (1-ベンゾスベロン-2-イル) ピロリジン (60 mg, 0.16 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (31 mg, 収率 54%) を得た。

【0429】

実施例 72

(5R, 6R) - 6- ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2- ((S) - 1- (2-ピリジルメチルピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0430】

実施例 10において、(5R, 6R) - 6- ((S) - 1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて (5R, 6R) - 6- ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (123 mg, 0.29 mmol) を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて 3-ベンゾイルチオ-1- (2-ピリジルメチルピロリジン (188 mg, 0.63 mmol) を製造例 46 と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後に用いた他は、同様にして、標記化合物 (100 mg, 収率 62%) を得た。

【0431】

実施例 73

(5R, 6R) - 2- (1-ベンジルピペリジン-3-イル) チオ-6- ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0432】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(85mg, 0.2mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-ベンゾイルチオ-1-ベンジルピペリジン(191mg, 0.6mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物を異性体A(32mg, 収率28%)及び異性体B(29mg, 収率26%)として得た。

【0433】

実施例 74

(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルチオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0434】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(43mg, 0.1mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて(S)-2-ベンゾイルチオメチル-1-ベンジルピロリジン(96mg, 0.3mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(30mg, 収率52%)を得た。

【0435】

実施例 75

(5R,6R)-2-((R)-1-ベンジルピロリジン-2-イル)メチルチオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0436】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(43mg, 0.1mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて(R)-2-ベンゾイルチオメチル-1-ベンジルピロリジン(60mg, 0.19mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(28mg, 収率49%)を得た。

【0437】

実施例 76

(5R,6R)-2-(1-ベンジルピペリジン-2-イル)メチルチオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0438】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(86mg, 0.2mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて2-ベンゾイルチオメチル-1-ベンジルピペリジン(227mg, 0.7mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(6.6mg, 収率57%)を得た。

【0439】

実施例 77

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-ピリジルメチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル

の合成：

【0440】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(64mg, 0.15mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて2-メルカプトメチルピリジン(184mg, 1.2mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物(59mg, 収率81%)を得た。

【0441】

実施例 78

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

【0442】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(128mg, 0.3mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエタンチオール(154mg, 0.6mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物(156mg, 収率84%)を得た。

【0443】

実施例 79

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(メチルアミノカルボニル)エチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

【0444】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(42mg, 0.1mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-アセチルチオ-N-メチルプロピオンアミド(48mg, 0.3mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(18mg, 収率37%)を得た。

【0445】

実施例 80

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-フェニルアミノカルボニルエチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

【0446】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(51mg, 0.12mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-アセチルチオ-N-フェニルプロピオンアミド(89mg, 0.4mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(25mg, 収率39%)を得た。

【0447】

実施例 81

(5R,6R)-2-(2-ベンジルアミノカルボニルエチル)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ペネム

-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0448】

ヘキサメチルジシラザン (0.40 ml, 1.89 mmol) の THF 溶液 (8 ml) に室温で n-ブチルリチウムの 1.56 M ヘキサン溶液 (1.15 ml, 1.80 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。-78℃ に冷却し、これに (3R, 4S) -3-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-4-フェニルチオアゼチジン-2-オン (490 mg, 0.9 mmol) の THF 溶液 (1 ml) を滴下した。10 分後、二硫化炭素 (0.11 ml, 1.8 mmol) を加えた。5 分後、3-ブロモプロピオニルクロリド (0.15 ml, 1.35 mmol) の THF 溶液 (1 ml) を滴下した。30 分間攪拌し、酢酸 (90 μl) を加え、酢酸エチルで希釈し、ブライン、飽和重曹水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

【0449】

次いで、溶媒を留去し、黄色油状物 (652 mg) を得た。この粗生成物 (316 mg) を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、氷冷下、塩化スルフリル (73 μl, 0.73 mmol) を加え、20 分間攪拌した。次いで、酢酸アリル (0.15 ml, 1.39 mmol) を加え、溶媒を氷冷により除去し、残渣を塩化メチレン (5 ml) に溶解し、氷冷下、ジイソプロピルアミン (0.24 ml, 1.38 mmol)、ベンジルアミン (0.15 ml, 1.37 mmol) を加えて 15 分間攪拌した。酢酸エチルで希釈した後、飽和重硫酸カリウム水溶液、飽和重曹水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物の黄色固体 (105 mg, 収率 17%) を得た。

【0450】

実施例 82

(5R, 6R) -2-(2-ベンジルアミノカルボニルエチル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0451】

実施例43において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて((5R,6R)-2-(2-ベンジルアミノカルボニルエチル)チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(85mg, 0.13mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物(15mg, 収率21%)を得た。

【0452】

実施例 83

(5R,6R)-2-(2-フェネチルアミノカルボニルエチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

【0453】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(60mg, 0.15mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-アセチルチオ-N-フェネチルプロピオンアミド(120mg, 0.5mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(50mg, 収率58%)を得た。

【0454】

実施例 84

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-((R)-1-フェニルエチル)アミノカルボニルエチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

【0455】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(43mg, 0.10mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-アセチルチオ-N-((R)-1-フェニルエチル)プロピオンアミド(75mg, 0.3mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(49mg, 収率8.6%)を得た。

【0456】

実施例 85

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-((S)-1-フェニルエチル)アミノカルボニルエチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

【0457】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(43mg, 0.10mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-アセチルチオ-N-((S)-1-フェニルエチル)プロピオンアミド(75mg, 0.3mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(50mg, 収率89%)を得た。

【0458】

実施例 86

(5R,6R)-2-(2-(N-ベンジル-N-メチル-アミノカルボニル)エチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

【0459】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(64mg, 0.15mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-アセチルチオ-N-ベンジル-N-メチルプロピオンアミド(110mg, 0.5mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(45mg, 収率53%)を得た。

【0460】

実施例 87

(5R,6R)-2-(2-ベンゾイルアミノエチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0461】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(64mg, 0.15mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて1-ベンゾイルチオ-2-ベンゾイルアミノエタン(114mg, 0.6mmol)を製造例46と同様にしてフェニルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(63mg, 収率77%)を得た。

【0462】

実施例 88

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(N-メチル-N-フェナシルアミノ)エチル)チオペネム-3-カルボン

酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

【0463】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(42mg, 0.1mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えてN-メチル-N-フェナシル-2-アセチルチオエチルアミン(94mg, 0.38mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(37mg, 収率65%)を得た。

【0464】

実施例 89

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

【0465】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(55mg, 0.13mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて1-(2-ベンゾイルチオエチル)ピロリジン(69mg, 0.3mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(37mg, 収率58%)を得た。

【0466】

実施例 90

(5R,6R)-2-(2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル

) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0467】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(61mg, 0.14mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて1-ベンジル-4-(2-ベンゾイルチオエチル)ピペラジン(101mg, 0.3mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(67mg, 収率78%)を得た。

【0468】

実施例 91

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(4-(2-ピリミジル)ピペラジン-1-イル)エチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0469】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(42mg, 0.1mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて1-(2-ベンゾイルチオエチル)-4-(2-ピリミジル)ピペラジン(101mg, 0.3mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(40mg, 収率70%)を得た。

【0470】

実施例 92

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(ピロリジン-2-オン-1-イル)エチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0471】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(56mg, 0.13mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて1-(2-ベンゾイルチオエチル)ピロリジン-2-オン(104mg, 0.41mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(54mg, 収率81%)を得た。

【0472】

実施例 93

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(1-ピロリル)エチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0473】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(75mg, 0.18mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて1-(2-ベンゾイルチオエチル)ピロール(183mg, 0.79mmol)を製造例46と同様にしてベンゾイルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(65mg, 収率75%)を得た。

【0474】

実施例 94

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(3-フェニルアミノカルボニルプロピル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0475】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(64mg, 0.15mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて4-アセチルチオ-N-フェニルブチリルアミド(110mg, 0.5mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(33mg, 収率40%)を得た。

【0476】

実施例 95

(5R,6R)-2-(3-ベンジルアミノカルボニルプロピル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0477】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(60mg, 0.15mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて4-アセチルチオ-N-ベンジルブチリルアミド(78mg, 0.35mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(66mg, 収率80%)を得た。

【0478】

実施例 96

(5R,6R)-2-(3-ベンジルアミノスルホニルプロピル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0479】

実施例10において、(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 アリルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(51mg, 0.12mmol)を用い、1-アリルオキシカルボニル-3-メルカプトピロリジンに代えて3-アセチルチオ-N-ベンジルプロパンスルホンアミド(86mg, 0.3mmol)を製造例46と同様にしてアセチルチオ基をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物(56mg, 収率77%)を得た。

【0480】

実施例 97

(5R,6R)-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-フェニルチオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0481】

実施例81において、(3R,4S)-3-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-1-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルメチル)-4-フェニルチオアゼチジン-2-オン(123mg, 0.22mmol)を用い、3-ブロモプロピオニルクロリドに代えてフェニルクロロジチオホルメート(48μl, 10.3mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の黄色油状物(113mg)を得た。これを、ジオキサソール水(2ml, 9:1)に5℃にて溶解し、イミダゾール(37mg, 0.54mmol)を室温にして加え、20時間攪拌した。ついで、実施例81と同様の後処理により、標記化合物

(21 mg, 収率 20%) を得た。

【0482】

実施例 98

(5R, 6R) - 2-フェニルチオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0483】

実施例 43において、(5R, 6R) - 2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-2-フェニルチオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (970 mg, 1.6 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の黄色泡状固形物 (617 mg, 収率 87%) を得た。

【0484】

実施例 99

(5R, 6R) - 6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2-(4-フェニルチアゾール-2-イル) チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成:

【0485】

水素化ナトリウム (12 mg, 0.48 mmol) の THF (9 mg) 懸濁液にアルゴン気流下室温で 2-メルカプト-4-フェニルチアゾール (88 mg, 0.45 mmol) を加えた。5 分後、反応混合物に (5R, 6R) - 6-((S)-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル) - 2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (134 mg, 0.25 mmol) を加えた。

【0486】

25 分後、反応混合物を酢酸エチル (100 ml) に注下し、飽和硫酸水素カリウム水溶液 (50 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) 及び飽和食塩水 (50 ml) で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、

溶媒を減圧下留去した後、シリカゲル（10mg）を用いてカラムクロマトグラフィを行うと、酢酸エチル-ヘキサン（1：10，V/V）より、標記化合物の淡黄色油状物（109mg，収率66%）を得た。

【0487】

実施例 100

（5R,6R）-6-（（S）-1-ヒドロキシプロピル）-2-（4-フェニル-チアゾール-2-イル）チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

【0488】

実施例43において、（5R,6R）-2-（（S）-1-ベンジルピロリジン-3-イル）チオ-6-（（S）-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル）ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて（5R,6R）-6-（（S）-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル）-2-（4-フェニル-チアゾール-2-イル）チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル（107mg，0.16mmol）を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物（33mg，収率38%）を得た。

【0489】

実施例 101

（5R,6R）-2-（（3S,5S）-1-アリルオキシカルボニル-5-ジメチルアミノカルボニルピロリジン-3-イル）チオ-6-（（S）-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル）ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルの合成：

【0490】

実施例42において、（5R,6R）-6-（（S）-1-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル）-2-メチルスルフィニルペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル（78mg，0.15mmol）を用い、（S）-3-メルカプト-1-ベンジルピロリジンに代えて（3S,5S）-3-アセチルチオ-1-アリルオキシカルボニル-5-ジメチルアミノカルボニルピロリジン（77mg，0.26mmol）を製造例46と同様にしてアセチルチオ基

をメルカプト基に変換した後用いた他は、同様にして、標記化合物 (82 mg, 収率 77%) を得た。

【0491】

実施例 102

(5R, 6R) - 2 - ((3S, 5S) - 1 - アリルオキシカルボニル - 5 - ジメチルアミノカルボニルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルの合成:

【0492】

実施例 43 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - ((3S, 5S) - 1 - アリルオキシカルボニル - 5 - ジメチルアミノカルボニルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - tert - ブチルジメチルシリルオキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (142 mg, 0.19 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色油状物 (101 mg, 収率 84%) を得た。

【0493】

実施例 103

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (1 - イミノエチル) ピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸の合成:

【0494】

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - p - ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジン - 3 - イル) チオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (68 mg, 0.11 mmol) をパラジウム炭素で接触水添した後、触媒を除去し、凍結乾燥した。これを pH 8.4 の 0.1 M - リン酸緩衝液 (11 ml) に溶解し、室温でアセトイミド酸メチルホウフッ化水素酸塩 (162 mg, 1.1 mmol) の THF 溶液 (5 ml) を、

1 N水酸化ナトリウムでpH 8~8.5に保持して、約10分間かけて加えた。
次いで、室温で30分間攪拌した後、1 N塩酸でpH 7.5とし、凍結乾燥して、実施例44に示した方法によりHPLCを用い精製し、標記化合物の白色粉状物(12mg, 収率29%)を得た。

【0495】

実施例 104

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (α-イミノベンジル) ピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0496】

実施例103において、アセトイミド酸メチルホウフッ化水素酸塩に代えてベンズイミド酸メチルホウフッ化水素酸塩(45mg, 0.20mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物(5mg, 収率29%)を得た。

【0497】

実施例 105

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (1-フェニルピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0498】

実施例44において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (1-フェニルピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(69mg, 0.13mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(10mg, 収率19%)を得た。

【0499】

実施例 106

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - フェネチルピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸の合

成：

【0500】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-2-((S)-1-フェネチルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(16mg, 0.028mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(3.5mg, 収率28%)を得た。

【0501】

実施例 107

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(1-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸の合成：

【0502】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(1-((S)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(36mg, 0.061mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(9mg, 収率33%)を得た。

【0503】

実施例 108

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(1-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)ピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸の合成：

【0504】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジ

ン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-2-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(1-((R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル) ピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (26 mg, 0.044 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (4 mg, 収率 20%) を得た。

【0505】

実施例 109

(5R,6R)-2-((S)-1-ベンゾイルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0506】

実施例 44 において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-2-((S)-1-ベンゾイルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (59 mg, 0.10 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (22 mg, 収率 50%) を得た。

【0507】

実施例 110

(5R,6R)-2-((S)-1-アセトニルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0508】

実施例 44 において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-2-((S)-1-アセトニルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロ

ロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (19 mg, 0.036 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (6 mg, 収率43%) を得た。

【0509】

実施例 111

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - フェナシルピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0510】

実施例44において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - フェナシルピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (59 mg, 0.10 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (9 mg, 収率20%) を得た。

【0511】

実施例 112

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (2-p-フルオロフェニル-2-オキシエチル) ピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0512】

実施例44において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - (2-p-フルオロフェニル-2-オキシエチル) ピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (45 mg, 0.075 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (7 mg, 収率20%) を得た。

【0513】

実施例 113

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-(2-オキソ-2-p-トリルエチル)ピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0514】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-(2-オキソ-2-p-トリルエチル)ピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(38mg, 0.064mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(3mg, 収率10%)を得た。

【0515】

実施例 114

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-(2-p-メトキシフェニル-2-オキソエチル)ピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0516】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-(2-p-メトキシフェニル-2-オキソエチル)ピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(23mg, 0.037mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(3.5mg, 収率20%)を得た。

【0517】

実施例 115

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-

-1-(2-p-フェニルフェニル-2-オキシエチル)ピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0518】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-(2-p-フェニルフェニル-2-オキシエチル)ピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(27mg, 0.041mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(2mg, 収率9%)を得た。

【0519】

実施例 116

(5R,6R)-2-((S)-1-(2-ベンゾイルエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0520】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-2-((S)-1-(2-ベンゾイルエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(14mg, 0.023mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(2mg, 収率19%)を得た。

【0521】

実施例 117

(5R,6R)-2-((S)-1-(1-ベンゾイルエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0522】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-2-((S)-1-(1-ベンゾイルエチル)ピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(37mg, 0.06mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(8mg, 収率28%)を得た。

【0523】

実施例 118

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-フェニルアミノカルボニルメチルピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸の合成：

【0524】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-フェニルアミノカルボニルメチルピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(40mg, 0.067mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(10mg, 収率32%)を得た。

【0525】

実施例 119

(5R,6R)-2-((S)-ベンジルアミノカルボニルメチルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成：

【0526】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-2-((S)-

1-ベンジルアミノカルボニルメチルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (47 mg, 0.076 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (15 mg, 収率 41%) を得た。

【0527】

実施例 120

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (1-インダノン-2-イル) ピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0528】

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (1-インダノン-2-イル) ピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (28 mg, 0.047 mmol) を用い、得られた成績体を高速液体クロマトグラフィーにて分取した他は、同様にして、標記化合物の異性体 A を後溶出画分として淡黄色粉末 (2.3 mg, 収率 10%) 及び異性体 B を先溶出画分として淡黄色粉末 (3.6 mg, 収率 16%) で得た。

【0529】

実施例 121

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (1-テトラロン-2-イル) ピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0530】

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S) - 1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1-ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - 1 - (1-テトラロン-2-イル)

ピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (10 mg, 0.016 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (2 mg, 収率 26%) を得た。

【0531】

実施例 122

(5R, 6R)-2-((S)-1-(1-ベンゾスベロン-2-イル) ピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0532】

実施例 44 において、(5R, 6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R)-2-((S)-1-(1-ベンゾスベロン-2-イル) ピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (31 mg, 0.050 mmol) を用い、得られた成績体を高速液体クロマトグラフィーにて分取した他は、同様にして、標記化合物の異性体 A を後溶出画分として淡黄色粉末 (2.6 mg, 収率 10%) 及び異性体 B を先溶出画分として淡黄色粉末 (4.3 mg, 収率 18%) で得た。

【0533】

実施例 123

(5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-(2-ピリジルメチル) ピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0534】

実施例 44 において、(5R, 6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-1-(2-ピリジルメチル) ピロリジン-3-イル) チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (

30mg, 0.053mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (10mg, 収率44%) を得た。

【0535】

実施例 124

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - N - ((1 - メチル - 2 - ピリジニオ) メチル) - ピロリジン - 3 - イル) チオペネム - 3 - カルボン酸 (化合物A) 及び (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - N - (2 - ピリジルメチル) - N - メチル - ピロリジン - 3 - イオ) チオペネム - 3 - カルボン酸 (化合物B)

【0536】

後述する実施例130において、(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - ピリジルメチルチオ) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - ((S) - N - (2 - ピリジルメチル) - ピロリジン - 3 - イル) チオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (66mg, 0.12mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の異性体Aを後溶出画分として淡黄色粉末 (15mg, 収率28%) 及び異性体Bを先溶出画分として淡黄色粉末 (8mg, 収率15%) で得た。

【0537】

実施例 125

(5R, 6R) - 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸の合成:

【0538】

実施例44において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - (1 - ベンジルピペリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (32mg, 0.056mmol)

o 1) を用い、得られた成績体を高速液体クロマトグラフィーにて分取した他は、同様にして、標記化合物の異性体 A を後溶出画分として淡黄色粉末 (5 mg, 収率 20%) 及び異性体 B を先溶出画分として淡黄色粉末 (9 mg, 収率 36%) で得た。

【0539】

実施例 126

(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 2 - イル) メチルチオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸の合成:

【0540】

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 2 - イル) メチルチオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (34 mg, 0.06 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (10 mg, 収率 38%) を得た。

【0541】

実施例 127

(5R, 6R) - 2 - ((R) - 1 - ベンジルピロリジン - 2 - イル) メチルチオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸の合成:

【0542】

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 2 - ((R) - 1 - ベンジルピロリジン - 2 - イル) メチルチオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (28 mg, 0.05 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (9 mg

g, 収率41%)を得た。

【0543】

実施例 128

(5R,6R)-2-(1-ベンジルピペリジン-2-イル)メチルチオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成
:

【0544】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-2-(1-ベンジルピペリジン-2-イル)メチルチオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(66mg, 0.11mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(10mg, 収率20%)を得た。

【0545】

実施例 129

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-ピリジルメチル)チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0546】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-ピリジルメチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(40mg, 0.082mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(17mg, 収率59%)を得た。

【0547】

実施例 130

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(1-メチル-2-ピリジニオ)メチルチオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0548】

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-ピリジルメチルチオ)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (59 mg, 0.12 mmol) を蒸留した塩化メチレンに溶解し、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸メチルエステル (31 μ l) を加えて、1.5時間攪拌した。この塩化メチレン溶液を、THF (8.4 ml)、pH 7の0.1M-リン酸緩衝液 (6.1 ml) 中の10%パラジウム炭素 (150 mg) に加え、室温で水素雰囲気下攪拌した。1時間15分後、触媒を濾別し、凍結乾燥した。凍結乾燥品をオクタデシル化シリカゲルを充填したカラム (20 mm ϕ \times 250 mm) を用いて高速液体クロマトグラフィー [グラジエント溶出: 水-アセトニトリル (1 mMギ酸アンモニウム)] にて精製し、凍結乾燥の後、標記化合物の淡黄色粉末 (8 mg, 収率18%) を得た。

【0549】

実施例 131

(5R,6R)-2-(2-(1-イミノエチルアミノ)エチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0550】

実施例103において、(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-p-ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (52 mg, 0.09 mmol) を用い、アセトイミド酸メチルホウフッ化水素酸塩 (131 mg, 0.9 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (3.8 mg, 収率12%) を得た。

【0551】

実施例 132

(5R,6R)-2-(2-(α -イミノベンジル)アミノエチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の

合成：

【0552】

実施例103において、(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-((S)-p-ニトロベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノエチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(52mg, 0.09mmol)を用い、アセトイミド酸メチルハウフツ化水素酸塩に代えてベンズイミド酸メチルハウフツ化水素酸塩(96mg, 0.43mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(6mg, 収率16%)を得た。

【0553】

実施例 133

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(メチルアミノカルボニル)エチル)チオペネム-3-カルボン酸の合成：

【0554】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(メチルアミノカルボニル)エチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(18mg, 0.056mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(6mg, 収率30%)を得た。

【0555】

実施例 134

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-フェニルアミノカルボニルエチル)チオペネム-3-カルボン酸の合成：

【0556】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-フェニルアミノカルボニルエチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(25mg, 0.046mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(9mg, 収率47%)を得た。

【0557】

実施例 135

(5R,6R)-2-(2-ベンジルアミノカルボニルエチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成：

【0558】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-2-(2-ベンジルアミノカルボニルエチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(50mg, 0.09mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(22mg, 収率56%)を得た。

【0559】

実施例 136

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-フェネチルアミノカルボニルエチル)チオペネム-3-カルボン酸の合成：

【0560】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-フェネチルアミノカルボニルエチル)チ

オペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (50 mg, 0.09 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (22 mg, 収率 56%) を得た。

【0561】

実施例 137

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - ((R) - 1 - フェニルエチル) アミノカルボニルエチル) チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0562】

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - ((R) - 1 - フェニルエチル) アミノカルボニルエチル) チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (49 mg, 0.086 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (14 mg, 収率 37%) を得た。

【0563】

実施例 138

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - ((S) - 1 - フェニルエチル) アミノカルボニルエチル) チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0564】

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - ((S) - 1 - フェニルエチル) アミノカルボニルエチル) チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (50 mg, 0.086 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (14 mg, 収率 37%) を得た。

【0565】

実施例 139

(5R,6R)-2-(2-(N-ベンジル-N-メチル-アミノカルボニル)エチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0566】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-2-(2-(N-ベンジル-N-メチル-アミノカルボニル)エチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(61mg, 0.11mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(16mg, 収率33%)を得た。

【0567】

実施例 140

(5R,6R)-2-(2-アミノエチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0568】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(p-ニトロベンジルオキシカルボニルアミノ)エチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(33mg, 0.075mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(4mg, 収率18%)を得た。

【0569】

実施例 141

(5R,6R)-2-(2-ベンゾイルアミノエチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0570】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-2-(2-ベンゾイルアミノエチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(58mg, 0.11mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(27mg, 収率62%)を得た。

【0571】

実施例 142

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(N-メチル-N-フェナシルアミノ)エチル)チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0572】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(N-メチル-N-フェナシルアミノ)エチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(37mg, 0.063mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(5mg, 収率18%)を得た。

【0573】

実施例 143

(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0574】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-

1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (37 mg, 0.075 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (10 mg, 収率 37%) を得た。

【0575】

実施例 144

(5R, 6R)-2-(2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0576】

実施例 44 において、(5R, 6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R)-2-(2-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)エチル)チオ-6-(S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (74 mg, 0.12 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (7 mg, 収率 12%) を得た。

【0577】

実施例 145

(5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(4-(2-ピリミジル)ピペラジン-1-イル)エチル)チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0578】

実施例 44 において、(5R, 6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(2-(4-(2-ピリミジル)ピペラジン-1-イル)エチル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (40 mg, 0.068 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄

色粉末 (11 mg, 収率 36%) を得た。

【0579】

実施例 146

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (ピロリジン - 2 - オン - 1 - イル) エチル) - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸の合成:

【0580】

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (ピロリジン - 2 - オン - 1 - イル) エチル) - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (65 mg, 0.12 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (21 mg, 収率 47%) を得た。

【0581】

実施例 147

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (1 - ピロリル) エチル) チオペネム - 3 - カルボン酸の合成:

【0582】

実施例 44 において、(5R, 6R) - 2 - ((S) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - イル) チオ - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) ペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (2 - (1 - ピロリル) エチル) チオペネム - 3 - カルボン酸 p - ニトロベンジルエステル (65 mg, 0.13 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (15 mg, 収率 30%) を得た。

【0583】

実施例 148

(5R, 6R) - 6 - ((S) - 1 - ヒドロキシプロピル) - 2 - (3 -

フェニルアミノカルボニルプロピル) チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0584】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(3-フェニルアミノカルボニルプロピル)チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(33mg, 0.059mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(10mg, 収率40%)を得た。

【0585】

実施例 149

(5R,6R)-2-(3-ベンジルアミノカルボニルプロピル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0586】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-2-(3-ベンジルアミノカルボニルプロピル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル(66mg, 0.11mmol)を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末(13mg, 収率27%)を得た。

【0587】

実施例 150

(5R,6R)-2-(3-ベンジルアミノスルホニルプロピル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0588】

実施例44において、(5R,6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて(5R,6R)-2-(3-ベン

ジルアミノスルホニルプロピル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (56 mg, 0.094 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (7.3 mg, 収率 17%) を得た。

【0589】

実施例 151

(5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-フェニルチオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0590】

実施例 44 において、(5R, 6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-フェニルチオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (47 mg, 0.1 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (16 mg, 収率 47%) を得た。

【0591】

実施例 152

(5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(4-フェニルチアゾール-2-イル) チオペネム-3-カルボン酸の合成:

【0592】

実施例 44 において、(5R, 6R)-2-((S)-1-ベンジルピロリジン-3-イル) チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル) ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステルに代えて (5R, 6R)-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)-2-(4-フェニルチアゾール-2-イル) チオペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (33 mg, 0.06 mmol) を用いた他は、同様にして、標記化合物の淡黄色粉末 (18 mg, 収率 72%) を得た。

【0593】

実施例 153

(5R,6R)-2-((3S,5S)-5-ジメチルアミノカルボニルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸の合成:

【0594】

(5R,6R)-2-((3S,5S)-1-アリルオキシカルボニル-5-ジメチルアミノカルボニルピロリジン-3-イル)チオ-6-((S)-1-ヒドロキシプロピル)ペネム-3-カルボン酸 p-ニトロベンジルエステル (97 mg, 0.16 mmol) の THF (2 ml) 溶液にアルゴン気流下-28℃で酢酸 (30 μ l, 0.52 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (17 mg, 0.015 mmol) 及び水素化トリブチルスズ (8.0 mg, 0.26 mmol) を加えた。

【0595】

3時間後、反応混合物を THF (1.9 ml) で希釈し、pH 7.0 の 0.1 M-リン酸緩衝液 (2.6 ml) 中の 10% パラジウム炭素を、大気圧下水素に置換したところに加えた。3.5時間後、触媒を除去し、THF を減圧下留去して、凍結乾燥した。凍結乾燥品を水に溶解し、オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したカラム (20 mm ϕ \times 250 mm) を用いて高速液体クロマトグラフィー (グラジェント溶出: 水-アセトニトリル (1 mM ギ酸アンモニウム) (86:14 ~ 32:68, V/V) を行った後、凍結乾燥することにより、標記化合物の白色固形物 (16 mg, 収率 25%) を得た。

【0596】

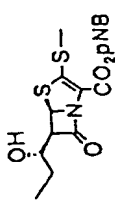
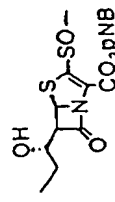
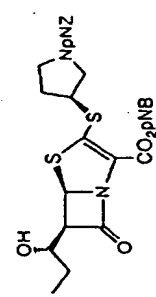
実施例 51 ~ 153 で得られた化合物の物性を示すデータを表 13 ~ 48 に示す。

なお、表中 s は シングレット(singlet)、d はダブルット(doublet)、t はトリプレット(triplet)、q はカルテット(quartet)、quint はクインテット(quintet)、m はマルチプレット(multiplet)、bs はブロード シングレット(broad singlet)を表す。内部標準としては、測定溶媒として D₂O を用いた場合は TSP を使い、他の測定溶媒を用いた場合は TMS を用いた。

【0597】

【表 1 3】

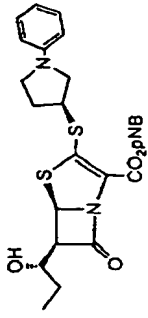
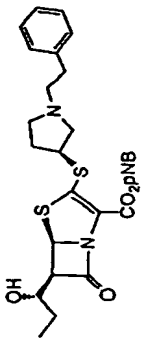
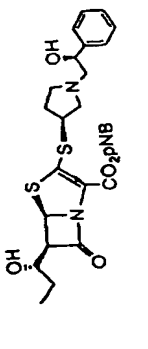
表 1 3

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
5 1		3520, 1780, 1684, 1522	(CDCl ₃) 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.61(2H, d, J=8.9Hz), 5.76(1H, d, J=4.0Hz), 5.47(2H, d, J=13.7Hz), 5.21(2H, d, J=13.7Hz), 4.06-4.17(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4.0Hz, 10.4Hz), 2.57(3H, s), 1.92-2.08(1H, m), 1.46-1.70(1H, m), 1.06(3H, t, J=7.5Hz)
5 2			(CDCl ₃) 1.06, 1.08(total 3H, t, J=7.5Hz), 1.6-1.7(1H, m), 1.9-2.0(1H, m), 1.96, 2.04(total 1H, d, J=5.2Hz), 2.96(3H, s), 4.02, 4.05(total 1H, dd, J=4.2Hz, 10.3Hz), 5.24, 5.25(total 1H, d, J=13.5Hz), 5.44, 5.45(total 1H, d, J=13.5Hz), 5.80, 5.94(total 1H, d, J=4.2Hz), 7.58, 7.61(total 2H, d, J=8.8Hz), 8.24(2H, d, J=8.8Hz)
5 3		3447, 1785, 1684, 1552	(CDCl ₃) 8.22(2H, d, J=8.8Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.61(2H, d, J=8.5Hz), 7.51(2H, d, J=8.5Hz), 5.78(1H, d, J=4.0Hz), 5.47(1H, d, J=13.7Hz), 5.60(2H, s), 5.20(1H, d, J=13.8Hz), 4.07-4.18(1H, m), 3.87-4.00(2H, m), 3.45-3.71(4H, m), 2.32-2.48(1H, m), 1.94-2.15(2H, m), 1.50-1.70(1H, m), 1.07(3H, t, J=7.5Hz)

【0 5 9 8】

【表 14】

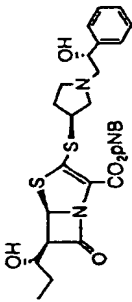
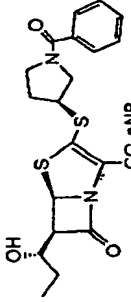
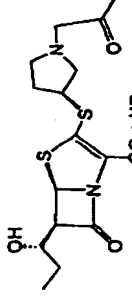
表 14

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
54		3500, 1785, 1684	(CDCl ₃) 8.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.60(1H, d, J=8.7Hz), 7.60(1H, d, J=8.7Hz), 7.23(1H, d, J=7.7Hz), 6.73(1H, t, J=7.2Hz), 6.56(1H, d, J=8.2Hz), 5.80(0.5H, d, J=4.0Hz), 5.78(0.5H, d, J=4.0Hz), 5.46(0.5H, d, J=13.7Hz), 5.45(0.5H, d, J=13.7Hz), 5.21(0.5H, d, J=13.7Hz), 5.20(0.5H, d, J=13.7Hz), 4.07-4.20(1H, m), 3.99-4.07(1H, m), 3.96(0.5H, dd, J=4.0Hz, 10.5Hz), 3.95(0.5H, dd, J=4.0Hz, 10.5Hz), 3.31-3.56(4H, m), 2.46-2.61(1H, m), 2.11-2.29(1H, m), 1.95-2.11(1H, m), 1.55-1.70(1H, m), 1.02-1.13(3H, m)
55		1696, 1790, 2812	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.61(1H, m), 1.88(1H, m), 1.99(1H, m), 2.39(1H, m), 2.61(1H, dd, J=6Hz, 10Hz), 2.66-2.82(6H, m), 3.23(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.82(1H, m), 3.94(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.12(1H, m), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.76(1H, d, J=4Hz), 7.19(3H, m), 7.28(2H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)
56		1607, 1591, 1789, 2890, 3460	(CDCl ₃) 1.07(3H, t, J=7Hz), 1.58(1H, m), 1.91(1H, m), 1.99(1H, m), 2.42(1H, m), 2.56(1H, dd, J=3Hz, 12Hz), 2.64(1H, dd, J=2Hz, 8Hz), 2.71-2.81(2H, m), 2.97(1H, m), 3.32(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.83(1H, m), 3.95(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.12(1H, m), 4.71(1H, dd, J=3Hz, 10Hz), 5.22(1H, d, J=14Hz), 5.48(1H, d, J=14Hz), 5.77(1H, d, J=4Hz), 7.26-7.37(5H, m), 7.62(2H, d, J=9Hz), 8.22(2H, d, J=9Hz)

【0599】

【表 15】

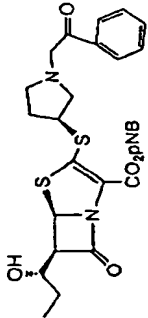
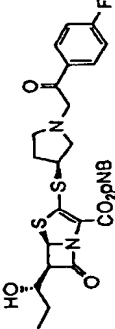
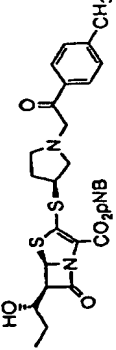
表 15

実施例 番号	構造式	IR (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
57			(CDCl ₃) 1.07(3H, m), 1.59(1H, m), 1.88-2.10(2H, m), 2.43(1H, m), 2.55(1H, dd, J=3Hz, 12Hz), 2.72-2.93(4H, m), 3.18(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.85(1H, m), 3.95(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.10(1H, m), 4.71(1H, dd, J=3Hz, 10Hz), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.78(1H, d, J=4Hz), 7.28-7.37(5H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)
58		3422, 1782, 1617	(CDCl ₃) 8.22(2H, d, J=8.7Hz), 7.55-7.66(4H, m), 7.38-7.56(3H, m), 5.75-5.87(1H, bs), 5.41-5.52(2H, m), 5.21(1H, d, J=14.1Hz), 4.17-4.26(1H, m), 4.05-4.17(1H, m), 3.35-4.05(5H, m), 2.30-2.55(1H, m), 1.90-2.12(1H, m), 1.32-1.55(1H, m), 1.06(3H, t, J=7.5Hz)
59		1695, 1710, 1790, 2800, 2958	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.61(1H, m), 1.84-1.92(1H, m), 1.94-2.04(1H, m), 2.14(3H, s), 2.37-2.46(1H, m), 2.61(1H, dd, J=6Hz, 10Hz), 2.68(1H, dd, J=9Hz, 14Hz), 2.81(1H, m), 3.33(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.38(2H, s), 3.85(1H, m), 3.94(1H, dd, J=3Hz, 10Hz), 4.12(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)

【0600】

【表 1 6】

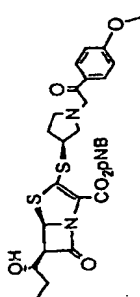
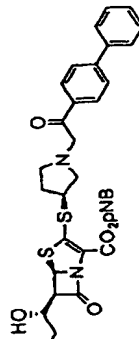
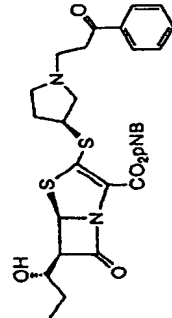
表 1 6

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
6 0		3400, 1782, 1690	(CDCl ₃) 8.21(2H, d, J=8.8Hz), 7.96(2H, d, J=7.2Hz), 7.54-7.70(3H, m), 7.37-7.54(2H, m), 5.75(1H, d, J=4.0Hz), 5.46(1H, d, J=13.7Hz), 5.21(1H, d, J=13.7Hz), 4.07-4.20(1H, m), 4.00(2H, s), 3.85-3.96 (1H, m), 3.94(1H, d, J=4.1Hz, 10.5Hz), 3.49(1H, dd, J=7.3Hz, 10.0Hz), 2.90-3.01(1H, m), 2.62-2.85(2H, m), 1.40-1.53(1H, m), 1.87- 2.09(2H, m), 1.51-1.70(1H, m), 1.06(3H, t, J=7.5Hz)
6 1		1599, 1694, 1788, 2793, 3018	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.58(1H, m), 1.86-1.99(2H, m), 2.31(1H, m), 2.69(1H, m), 2.76(1H, m), 2.86-2.96(2H, m), 3.25(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.56(1H, m), 3.93(1H, m), 3.96(2H, s), 4.12(1H, m), 5.21 (1H, d, J=14Hz), 5.47(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 7.12(2H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.03(2H, m), 8.21(2H, d, J=9Hz)
6 2		1607, 1694, 1790, 2969	(CDCl ₃) 1.07(3H, t, J=7Hz), 1.63(1H, m), 1.86-2.00(2H, m), 2.30(1H, m), 2.40(3H, s), 2.67(1H, dd, J=6Hz, 10Hz), 2.74(1H, dd, J=8Hz, 16Hz), 2.92(1H, m), 3.28(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.53(1H, m), 3.97(2H, s), 4.02(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.16(1H, m), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.46 (1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 7.25(2H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 7.87(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)

【0601】

【表 1 7】

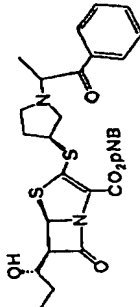
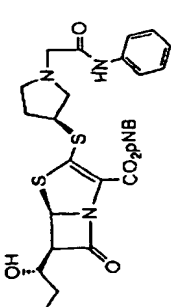
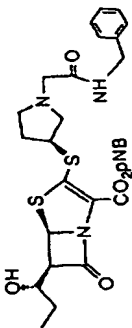
表 1 7

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
6 3		1602, 1690, 1792, 2962	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.59(1H, m), 1.89-2.01(2H, m), 2.46(1H, m), 2.68(1H, m), 2.73(1H, m), 2.96(1H, m), 3.49(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.87 (3H, s), 3.93(1H, m), 3.96(2H, s), 4.13(1H, m), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.86(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 6.93(2H, d, J=9Hz), 7.61(2H, d, J=9Hz), 7.96(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)
6 4		1604, 1690, 1786, 2940	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.61(1H, m), 1.90-2.04(2H, m), 2.34(1H, m), 2.72(1H, m), 2.79(1H, m), 2.95(1H, m), 3.31(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.59(1H, m), 3.94(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.04(2H, s), 4.10(1H, m), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.76(1H, d, J=4Hz), 7.38-7.49(3H, m), 7.60-7.72(6H, m), 8.06(2H, d, J=8Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)
6 5		1608, 1685, 1791, 2362, 2941	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.60(1H, m), 1.86(1H, m), 1.99(1H, m), 2.37(1H, m), 2.66(1H, dd, J=5Hz, 10Hz), 2.70(2H, t, J=7Hz), 2.95(2H, m), 3.18(2H, t, J=7Hz), 3.81(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.12(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 7.47(2H, d, J= 7Hz), 7.54-7.62(3H, m), 7.96(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)

【0602】

【表 18】

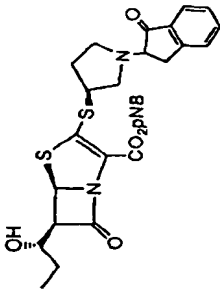
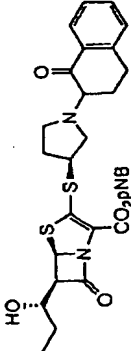
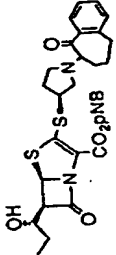
表 18

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
66		1654, 1684, 1780, 2950	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.38(3H, d, J=7Hz), 1.71-2.04(3H, m), 2.40-2.58 (1H, m), 2.59-2.87(3H, m), 3.41(1H, m), 3.85(1H, m), 3.29(1H, m), 4.06-4.15(2H, m), 5.20(1H, m), 5.46(1H, m), 5.73(1H, d, J=6Hz), 7.40-7.49(2H, m), 7.53-7.63(3H, m), 8.06(2H, m), 8.20(2H, m)
67		1602, 1685, 1791, 2822, 3336	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.65(1H, m), 1.98(2H, m), 2.40-2.51(1H, m), 2.62-2.71(2H, m), 3.05(2H, m), 3.33(2H, dd, J=17Hz, 36Hz), 3.86-3.95(2H, m), 4.08-4.15(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.49(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 7.10(1H, m), 7.30(2H, d, J= 8Hz), 7.60(4H, d, J=7Hz), 8.22(2H, d, J=9Hz)
68		1608, 1674, 1790, 2360, 2965, 3388	(CDCl ₃) 1.08(3H, t, J=7Hz), 1.60(1H, m), 1.86(1H, m), 1.96(1H, m), 2.37(1H, m), 2.61(1H, m), 2.83-2.92(2H, m), 3.06(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.24(2H, d, J=4Hz), 3.79(1H, m), 3.95(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.08(1H, m), 4.47(2H, m), 5.17(1H, d, J=14Hz), 5.45(1H, d, J=14Hz), 5.74(1H, d, J=4Hz), 7.27-7.39(5H, m), 7.60(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)

【0603】

【表 19】

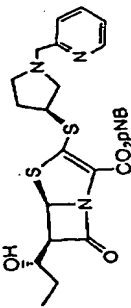
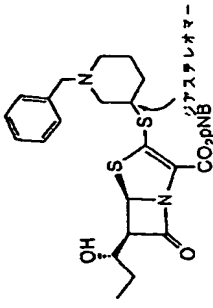
表 19

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
69		1604, 1710, 1788, 2358, 2936, 3023	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.59(1H, m), 1.87(1H, m), 1.98(1H, m), 2.37(1H, m), 2.58(1H, m), 2.66-2.84(4H, m), 3.05-3.22(1H, m), 3.79(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.11(1H, m), 4.68(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.73(1H, m), 7.45(2H, d, J=7Hz), 7.59-7.65(3H, m), 7.76(1H, d, J=8Hz), 8.21(1H, d, J=9Hz)
70		1604, 1684, 1787, 2800, 2962	(CDCl ₃) 1.06(3H, m), 1.60(1H, m), 1.87-2.02(2H, m), 2.14-2.20(1H, m), 2.25-2.32(2H, m), 2.44-2.58(3H, m), 2.72-2.84(1H, m), 2.93-3.03(1H, m), 3.20-3.40(1H, m), 3.59(1H, m), 3.76(1H, m), 3.94(1H, m), 4.11(1H, m), 5.20(1H, m), 5.46(1H, m), 5.72(1H, m), 7.40(2H, m), 7.50(1H, m), 7.61(2H, m), 8.01(1H, d, J=8Hz), 8.21(2H, m)
71		1602, 1682, 1788, 2950, 3035	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.68(1H, m), 1.75-1.90(3H, m), 1.96(1H, m), 2.10-2.47(4H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.68-2.95(2H, m), 3.34(1H, dd, J=7Hz, 10Hz), 3.45(1H, dd, J=4Hz, 4Hz), 3.60-3.80(1H, m), 3.93(1H, m), 4.09(1H, m), 5.20(1H, m), 5.46(1H, m), 5.72(1H, m), 7.22(1H, dd, J=8Hz, 8Hz), 7.33-7.47(3H, m), 7.62(2H, m), 8.21(2H, m)

【0604】

【表 20】

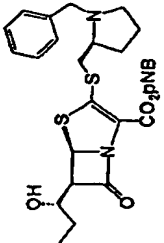
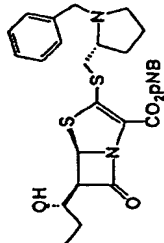
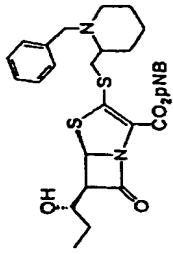
表 20

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
72		3290, 1792, 1676	(CDCl ₃) 8.55(1H, d, J=5.1Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.66(1H, t, J=7.6Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 7.38(1H, d, J=7.9Hz), 7.14-7.21(1H, m), 5.73 (1H, d, J=3.9Hz), 5.46(1H, d, J=13.7Hz), 5.20(1H, d, J=13.7Hz), 4.08-4.17(1H, m), 3.92(1H, dd, J=4.0Hz, 10.5Hz), 3.78-3.90(1H, m), 3.80(1H, d, J=2.9Hz), 3.25(1H, dd, J=7.3Hz, 10.2Hz), 2.56(1H, t, J= 7.0Hz), 2.67(1H, dd, J=5.7Hz, 10.2Hz), 2.35-2.49(1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 1.85-1.95(1H, m), 1.49-1.67(1H, m), 1.06(3H, t, J=7.4Hz)
73			(異性体A) (CDCl ₃) 1.05(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.7(2H, m), 1.7-1.85(3H, m), 1.95- 2.1(2H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.85-3.0(2H, m), 3.1-3.3(2H, m), 3.36 (1H, d, J=13.0Hz), 3.92(1H, dd, J=4.0Hz, 10.3Hz), 4.02(1H, d, J= 13.0Hz), 4.05-4.15(1H, m), 5.22(1H, d, J=13.8Hz), 5.48(1H, d, J= 13.8Hz), 5.71(1H, d, J=4.0Hz), 7.2-7.35(5H, m), 7.62(2H, d, J= 8.5Hz), 8.19(2H, d, J=8.5Hz) (異性体B) (CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.65(2H, m), 1.65-1.8(3H, m), 1.9-2.1 (2H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.85-3.0(2H, m), 3.1-3.3(2H, m), 3.39(1H, d, J=13.1Hz), 3.91(1H, dd, J=4.0Hz, 10.3Hz), 4.02(1H, d, J=13.1Hz), 4.05-4.15(1H, m), 5.22(1H, d, J=13.8Hz), 5.48(1H, d, J=13.8Hz), 5.69(1H, d, J=4.0Hz), 7.2-7.35(5H, m), 7.62(2H, d, J=8.5Hz), 8.19(2H, d, J=8.5Hz)

【0605】

【表 2 1】

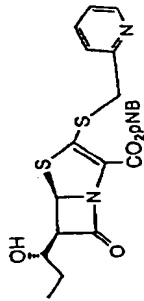
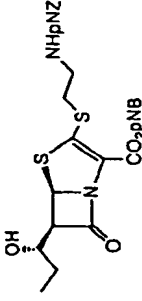
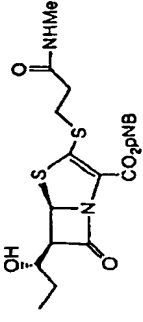
表 2 1

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
7 4			(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.85(5H, m), 1.95-2.1(2H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.85-3.0(2H, m), 3.11(1H, dd, J=7.3Hz, 12.1Hz), 3.29(1H, dd, J=2.9Hz, 12.1Hz), 3.34(1H, d, J=13.1Hz), 3.93(1H, dd, J=4.0Hz, 10.4Hz), 4.03(1H, d, J=13.1Hz), 4.1-4.15(1H, m), 5.22(1H, d, J=13.8Hz), 5.49(1H, d, J=13.8Hz), 5.72(1H, d, J=4.0Hz), 7.2-7.4(5H, m), 7.63(2H, d, J=8.5Hz), 8.20(2H, d, J=8.5Hz)
7 5			(CDCl ₃) 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.8(5H, m), 1.95-2.1(2H, m), 2.2-2.3(1H, m), 2.85-3.0(2H, m), 3.19(1H, d, J=2.8Hz), 3.20(1H, s), 3.38(1H, d, J=13.1Hz), 3.92(1H, dd, J=3.9Hz, 10.5Hz), 4.02(1H, d, J=13.1Hz), 4.05-4.15(1H, m), 5.22(1H, d, J=13.8Hz), 5.48(1H, d, J=13.8Hz), 5.70(1H, d, J=3.9Hz), 7.2-7.4(5H, m), 7.62(2H, d, J=8.7Hz), 8.20(2H, d, J=8.7Hz)
7 6			(CDCl ₃) 1.05, 1.06(total 3H, t, J=7.3Hz), 1.35-1.8(6H, m), 1.95-2.15(2H, m), 2.7-2.8(3H, m), 3.2-3.45(3H, m), 3.85-3.95(1H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.05-4.15(1H, m), 5.22(1H, d, J=13.7Hz), 5.48, 5.49(total 1H, d, J=13.7Hz), 5.69, 5.70(total 1H, d, J=4.0Hz), 7.2-7.4(5H, m), 7.63(2H, d, J=8.6Hz), 8.20(2H, d, J=8.6Hz)

【0606】

【表 2 2】

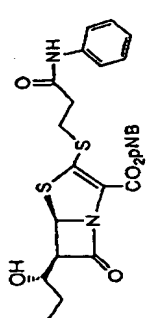
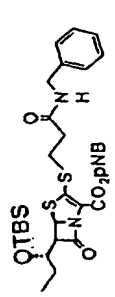
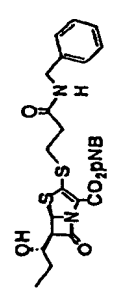
表 2 2

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
7 7		3310, 1790, 1730, 1679	(CDCl ₃) 8.58(1H, d, J=4.0Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.57-7.75(1H, m), 7.60 (2H, d, J=8.7Hz), 7.40(1H, d, J=7.7Hz), 7.17-7.30(1H, m), 5.73 (1H, d, J=4.0Hz), 5.47(1H, d, J=13.7Hz), 5.20(1H, d, J=13.7Hz), 4.44(1H, d, J=13.5Hz), 4.35(1H, d, J=13.5Hz), 3.96-4.07(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4.0Hz, 10.3Hz), 1.90-2.05(1H, m), 1.50-1.67(1H, m), 1.05(3H, t, J=7.4Hz)
7 8		3385, 1780, 1700, 1521	(CDCl ₃) 8.22(2H, d, J=8.7Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.61(2H, d, J=8.6Hz), 7.50(2H, d, J=8.3Hz), 5.72(1H, d, J=3.9Hz), 5.47(1H, d, J=13.7Hz), 5.12-5.29(3H, m), 4.05-4.19(1H, m), 3.94(1H, dd, J=4.0Hz, 10.5Hz), 3.49-3.65(2H, m), 3.18-3.30(1H, m), 3.07-3.18(1H, m), 1.92-2.05 (1H, m), 1.45-1.68(1H, m), 1.06(3H, t, J=7.5Hz)
7 9		1608, 1680, 1789, 2361, 2944, 3016, 3640	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.58(1H, m), 1.91-2.01(1H, m), 2.58(2H, t, J=7Hz), 2.82(3H, d, J=5Hz), 3.24-3.39(2H, m), 3.94(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.12(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.75(1H, d, J=4Hz), 7.60(1H, d, J=9Hz), 8.21(1H, d, J=9Hz)

【0607】

【表 2 3】

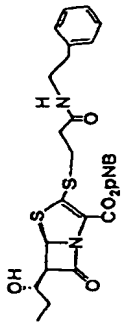
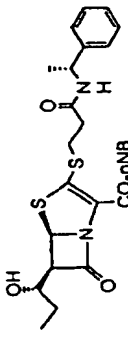
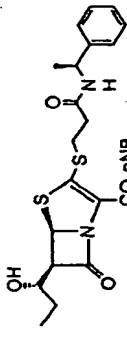
表 2 3

実施例 番 号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
8 0		1603, 1696, 1790, 3029	(CDCl ₃) 1.08(3H, t, J=7Hz), 1.59(1H, m), 1.92-2.00(1H, m), 2.78(2H, t, J=7Hz), 3.31-3.47(2H, m), 3.94(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.12(1H, dd, J=7Hz, 14Hz), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.45(1H, d, J=14Hz), 5.74(1H, d, J=4Hz), 7.12(1H, d, J=7Hz), 7.33(2H, d, J=8Hz), 7.49(2H, d, J=8Hz), 7.59(2H, d, J=9Hz), 8.19(2H, d, J=9Hz)
8 1		1785, 1650, 1522	(CDCl ₃) 8.21(2H, d, J=8.6Hz), 7.60(2H, d, J=8.6Hz), 5.72(1H, d, J=4.0Hz), 5.45(2H, d, J=13.7Hz), 5.23(2H, d, J=13.7Hz), 5.43(2H, d, J=5.9Hz), 4.30-4.40(1H, m), 4.08-4.17(1H, m), 3.22-3.47(2H, m), 2.56-2.69 (2H, m), 1.72-1.89(1H, m), 1.49-1.62(1H, m), 0.98(3H, t, J=7.3Hz), 0.87(9H, s), 0.11(3H, s), 0.10(3H, s)
8 2			(CDCl ₃) 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 7.60(2H, d, J=8.6Hz), 7.21-7.41(5H, m), 5.74 (1H, d, J=4.0Hz), 5.46(1H, d, J=13.4Hz), 5.21(1H, d, J=13.8Hz), 4.45(1H, d, J=5.5Hz), 4.08-4.18(1H, m), 3.94(1H, dd, J=4.0Hz, 10.3Hz), 3.35-3.45(1H, m), 3.24-3.35(1H, m), 2.63(2H, t, J=7.1Hz), 1.90- 2.08(1H, m), 1.58-1.79(1H, m), 1.26(2H, t, J=7.1Hz), 1.06(3H, t, J=7.4Hz)

【0608】

【表 2 4】

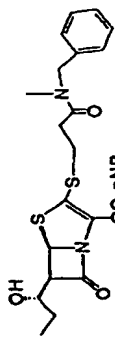
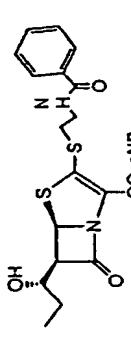
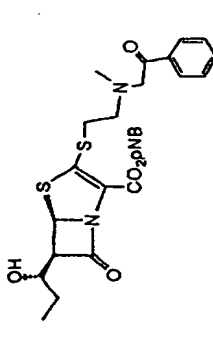
表 2 4

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
8 3		3400, 1784, 1654, 1522, 1330, 1118	(CDCl ₃) 1.06(t, J=7Hz, 3H), 1.55-1.65(m, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.53(t, J=7Hz, 2H), 2.82(t, J=7Hz, 2H), 3.20-3.40(m, 2H), 3.53(q, J=6Hz, 2H), 3.94(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 4.10-4.18(m, 1H), 5.20(d, J=14Hz, 1H), 5.73(d, J=14Hz, 1H), 5.74(d, J=4Hz, 1H), 7.18(d, J=8Hz, 2H), 7.23(t, J=8Hz, 1H), 7.30(t, J=7Hz, 2H), 7.60(d, J=9Hz, 2H), 8.20(d, J=9Hz, 2H)
8 4		1607, 1678, 1787, 2360, 2986, 3432	(CDCl ₃) 1.04(3H, t, J=7Hz), 1.49(3H, d, J=7Hz), 1.56(1H, m), 1.70-2.05(1H, m), 2.40(1H, d, J=6Hz), 2.57(2H, m), 3.26(2H, m), 3.93(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.03(1H, m), 5.10(1H, quint., J=7Hz), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.47(1H, d, J=14Hz), 5.73(1H, d, J=4Hz), 5.95(1H, d, J=8Hz), 7.23-7.36(5H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)
8 5		1608, 1674, 1786, 2792, 3433	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7Hz), 1.48(3H, d, J=7Hz), 1.56(1H, m), 1.96(1H, m), 2.57(2H, t, J=7Hz), 3.28(2H, dt, J=5Hz, 7Hz), 3.92(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.09(1H, m), 5.10(1H, quint., J=7Hz), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.44(1H, d, J=14Hz), 5.71(1H, d, J=14Hz), 5.93(1H, d, J=7Hz), 7.27-7.32(5H, m), 7.60(2H, d, J=9Hz), 8.20(2H, d, J=7Hz)

【0609】

【表 2 5】

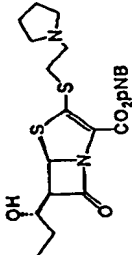
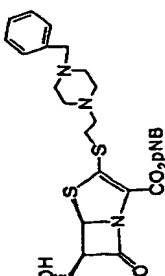
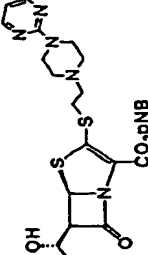
表 2 5

実施例 番 号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
8 6		3420, 1790, 1694, 1635, 1340	(CDCl ₃) 1.00-1.03(m, 3H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.90-2.05(m, 1H), 2.75-2.85 (m, 2H), 2.91, 2.98(s, total 3H), 3.23-3.45(m, 2H), 3.87-3.97(m, 1H), 4.10-4.22(m, 1H), 4.52, 4.58(s, total 2H), 5.17-5.25(m, 1H), 5.40- 5.50(m, 1H), 5.65, 5.76(各々 d, J=4Hz, total 1H), 7.10-7.40(m, 5H), 7.55-7.62(m, 2H), 8.20-8.25(m, 2H)
8 7		3370, 1786, 1688	(CDCl ₃) 8.21(2H, d, J=8.8Hz), 7.76(2H, d, J=7.1Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 7.53(1H, t, J=7.3Hz), 7.44(2H, t, J=7.7Hz), 6.50-6.62(1H, m), 5.69 (1H, d, J=3.6Hz), 5.46(1H, d, J=13.7Hz), 5.21(1H, d, J=13.7Hz), 3.95-4.05(1H, m), 3.92(1H, dd, J=3.8Hz, 10.5Hz), 3.68-3.88(2H, m), 3.19-3.39(2H, m), 1.84-1.99(1H, m), 1.45-1.70(1H, m), 1.01(3H, t, J=7.4Hz)
8 8		1608, 1694, 1787, 2969	(CDCl ₃) 1.05(3H, t, J=7Hz), 1.59(1H, m), 1.97(1H, m), 2.47(3H, s), 2.88 (2H, m), 3.16(2H, m), 3.92(1H, m), 3.94(2H, s), 4.09(1H, m), 5.20(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.72(1H, d, J=4Hz), 7.46(2H, d, J=8Hz), 7.56(1H, d, J=7Hz), 7.61(2H, d, J=9Hz), 7.97 (2H, d, J=7Hz), 8.20(2H, d, J=9Hz)

【0610】

【表 2 6】

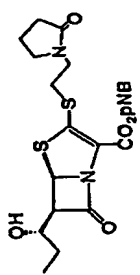
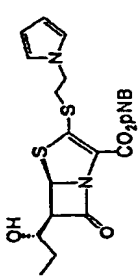
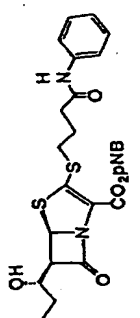
表 2 6

実施例 番号	構造式	IR (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
89			(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.65(1H, m), 1.75-1.85(4H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.5-2.65(4H, m), 2.75-2.9(3H, m), 3.09-3.16(1H, m), 3.18-3.24(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4.0Hz, 10.4Hz), 4.1-4.2(1H, m), 5.21(1H, d, J=13.8Hz), 5.47(1H, d, J=13.8Hz), 5.74(1H, d, J=4.0Hz), 7.61(2H, d, J=8.6Hz), 8.21(2H, d, J=8.6Hz)
90			(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.7(2H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.47(4H, bs), 2.51(4H, bs), 2.65-2.75(2H, m), 3.07-3.14(1H, m), 3.15-3.22(1H, m), 3.50(2H, s), 3.92(1H, dd, J=4.0Hz, 10.4Hz), 4.1-4.15(1H, m), 5.21(1H, d, J=13.8Hz), 5.47(1H, d, J=13.8Hz), 5.73(1H, d, J=4.0Hz), 7.27-7.31(5H, m), 7.61(2H, d, J=8.6Hz), 8.21(2H, d, J=8.6Hz)
91			(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.65(1H, m), 1.71(1H, d, J=4.9Hz), 1.95-2.05(1H, m), 2.55(4H, t, J=5.0Hz), 2.7-2.8(2H, m), 3.13-3.19(1H, m), 3.21-3.28(1H, m), 3.83(4H, t, J=5.0Hz), 3.94(1H, dd, J=4.0Hz, 10.5Hz), 4.1-4.2(1H, m), 5.21(1H, d, J=13.8Hz), 5.48(1H, d, J=13.8Hz), 5.76(1H, d, J=4.0Hz), 6.49(1H, t, J=4.8Hz), 7.62(2H, d, J=8.7Hz), 8.22(2H, d, J=8.7Hz), 8.30(2H, d, J=4.8Hz)

【0611】

【表 2 7】

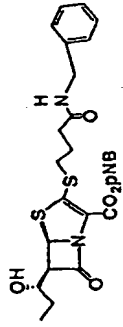
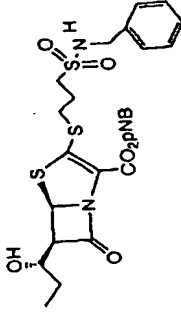
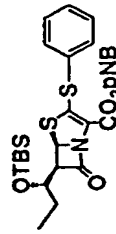
表 2 7

実施例 番 号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
9 2			(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.56-1.68(1H, m), 1.95-2.01(1H, m), 2.03-2.08(3H, m), 2.37(2H, t, J=8.1Hz), 3.1-3.17(1H, m), 3.19-3.26(1H, m), 3.46(2H, t, J=7.1Hz), 3.52-3.58(1H, m), 3.63-3.7(1H, m), 3.95(1H, dd, J=4.0Hz, 10.3Hz), 4.1-4.2(1H, m), 5.21(1H, d, J=13.7Hz), 5.46(1H, d, J=13.7Hz), 5.76(1H, d, J=4.0Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 8.22(2H, d, J=8.7Hz)
9 3			(CDCl ₃) 1.07(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.63(1H, m), 1.68(1H, d, J=5.6Hz), 1.95-2.01(1H, m), 3.23-3.3(1H, m), 3.36-3.42(1H, m), 3.93(1H, dd, J=4.0Hz, 10.3Hz), 4.07-4.12(1H, m), 4.21(2H, t, J=6.8Hz), 5.21(1H, d, J=13.7Hz), 5.47(1H, d, J=13.7Hz), 5.71(1H, d, J=4.0Hz), 6.16(2H, t, J=2.1Hz), 6.67(2H, t, J=2.1Hz), 7.61(2H, d, J=8.7Hz), 8.22(2H, d, J=8.7Hz)
9 4		3360, 1780, 1684, 1522, 1330	(CDCl ₃) 1.04(t, J=7Hz, 3H), 1.60-1.70(m, 1H), 1.90-2.03(m, 1H), 2.15-2.25(m, 2H), 2.50-2.60(m, 2H), 3.05-3.25(m, 2H), 3.93(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 4.05-4.15(m, 2H), 5.20(d, J=14Hz, 1H), 5.43(d, J=14Hz, 1H), 5.72(d, J=4Hz, 1H), 7.12(t, J=7Hz, 1H), 7.32(t, J=7Hz, 2H), 7.49(d, J=7Hz, 2H), 7.60(d, J=8Hz, 2H), 8.21(d, J=8Hz, 2H)

【0 6 1 2】

【表 2 8】

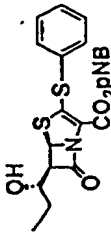
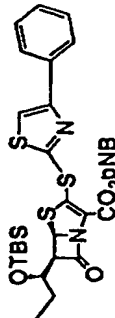
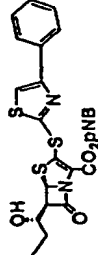
表 2 8

実施例 番号	構造式	IR (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
9 5		3370, 1781, 1654, 1329	(CDCl ₃) 1.06(t, J=7Hz, 3H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H), 2.05-2.15(m, 2H), 2.30-2.40(m, 2H), 3.00-3.15(m, 2H), 3.93(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 4.10-4.15(m, 1H), 4.43(d, J=6Hz, 2H), 5.20(d, J=14Hz, 1H), 5.45(d, J=14Hz, 1H), 5.72(d, J=4Hz, 1H), 7.20-7.35(m, 5H), 7.60(d, J=8Hz, 2H), 8.20(d, J=8Hz, 2H)
9 6		1608, 1691, 1790, 2361, 2929, 3030	(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=8Hz), 1.55-1.63(1H, m), 1.94-2.00(1H, m), 2.21(2H, t, J=7Hz), 3.05(2H, t, J=7Hz), 3.12(2H, m), 3.94(1H, dd, J=4Hz, 10Hz), 4.12(1H, dd, J=7Hz, 14Hz), 4.31(2H, d, J=6Hz), 5.21(1H, d, J=14Hz), 5.46(1H, d, J=14Hz), 5.74(1H, d, J=4Hz), 7.34(5H, m), 7.61(2H, d, J=9Hz), 8.21(2H, d, J=9Hz)
9 7			(CDCl ₃) 0.02(6H, s), 0.74(s, 9H), 0.94(3H, t, J=7Hz), 1.7-1.9(m, 2H), 4.01(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 4.2-4.3(m, 1H), 5.24(d, J=14Hz, 1H), 5.52(d, J=14Hz, 1H), 5.62(d, J=4Hz, 1H), 7.3-7.5(m, 5H), 7.65(d, J=11Hz, 2H), 8.25(d, J=11Hz, 2H)

【0 6 1 3】

【表 2 9】

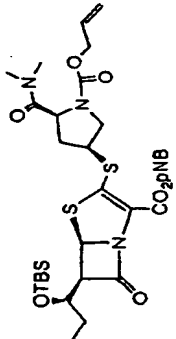
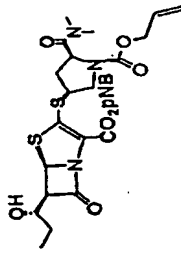
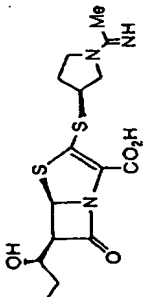
表 2 9

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
9 8		3415, 1784, 1684	(CDCl ₃) 8.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.65(2H, d, J=8.8Hz), 7.64(2H, d, J=8.0Hz), 7.40(3H, t, J=8.0Hz), 5.60(1H, d, J=4Hz), 5.52(1H, d, J=13.7Hz), 5.26(1H, d, J=13.7Hz), 3.99-4.08(1H, m), 3.86(1H, dd, J=4.1Hz, 10.5Hz), 1.89-2.01(1H, m), 1.45-1.64(1H, m), 1.02(3H, t, J=7.5Hz)
9 9			(CDCl ₃) -0.14(3H, s), 0.01(3H, s), 0.70(9H, s), 0.95(3H, t, J=7.5Hz), 1.7-1.9 (2H, m), 4.05(1H, dd, J=4.1Hz, 9.8Hz), 4.3-4.35(1H, m), 5.28(1H, d, J=14.0Hz), 5.51(1H, d, J=14.0Hz), 5.61(1H, d, J=4.1Hz), 7.35-7.5(3H, m), 7.63(2H, d, J=8.7Hz), 7.66(1H, s), 7.89(2H, d, J=8.5Hz), 8.24(2H, d, J=8.7Hz)
1 0 0			(CDCl ₃) 1.03(3H, t, J=7.4Hz), 1.6-1.7(1H, m), 1.77(1H, d, J=10.8Hz), 1.9-2.0(1H, m), 3.91(1H, dd, J=4.1Hz, 10.3Hz), 4.1-4.2(1H, m), 5.28(1H, d, J= 13.6Hz), 5.51(1H, d, J=13.6Hz), 5.68(1H, d, J=4.1Hz), 7.35-7.5(3H, m), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 7.69(1H, s), 7.91(2H, d, J=8.4Hz), 8.24(2H, d, J=8.5Hz)

【0 6 1 4】

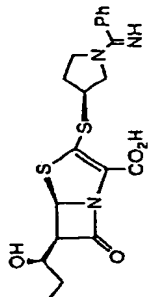
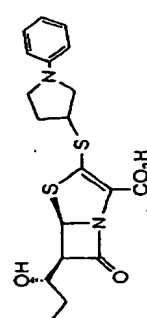
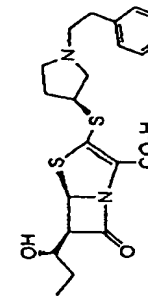
【表 3 0】

表 3 0

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
101			(CDCl ₃) 0.12(3H, s), 0.12(3H, s), 0.88(9H, s), 0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.75-1.9 (1H, m), 1.95-2.05(1H, m), 2.65-2.8(1H, m), 2.98(3H, s), 3.10(3H, s), 3.5-3.6(1H, m), 3.7-3.85(1H, m), 4.1-4.15(1H, m), 4.25-4.4(2H, m), 4.5-4.7(2H, m), 4.7-4.8(1H, m), 5.15-5.35(3H, m), 5.45(1H, d, J=13.7Hz), 5.75(1H, d, J=4.0Hz), 5.8-6.0(1H, m), 7.60(2H, d, J=8.7Hz), 8.22(2H, d, J=8.7Hz)
102			(CDCl ₃) 1.06(3H, t, J=7.4Hz), 1.55-1.75(1H, m), 1.95-2.1(1H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 2.98(3H, s), 3.11(3H, s), 3.54(1H, t, J=10.2Hz), 3.7-3.85(1H, m), 3.95(1H, dd, J=4.0Hz, 10.2Hz), 4.1-4.2(1H, m), 4.25-4.4(1H, m), 4.5-4.7(2H, m), 4.7-4.8(1H, m), 5.15-5.35(3H, m), 5.45(1H, d, J=13.7Hz), 5.78(1H, d, J=4.0Hz), 5.85-6.0(1H, m), 7.60(2H, d, J=8.6Hz), 8.22(2H, d, J=8.6Hz)
103			(D ₂ O) 5.81, 5.82(1H, 各々d, 各々J=3.6Hz), 4.05-4.25(3H, m), 3.99(1H, dd, J=6.4Hz, 12.3Hz), 3.75-3.95(3H, m), 3.54-3.75(2H, m), 2.47-2.62(1H, m), 2.32-2.29(3H, d, J=4.2Hz), 2.10-2.26(1H, m), 1.80-1.95(1H, m), 1.50-1.67(1H, m), 1.00(3H, t, J=7.4Hz)

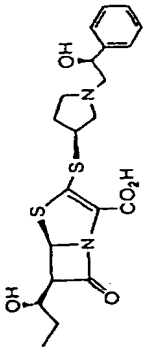
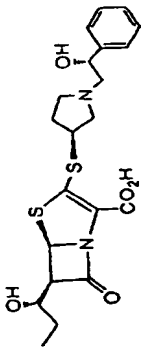
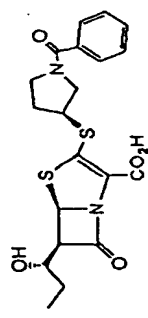
【0615】

【表 3 1】

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
104		3387, 1768, 1606, 1378	(D ₂ O) 0.9-1.05(m, 3H), 1.42-1.62(m, 1H), 1.75-1.95(m, 1H), 2.00-2.17(m, 0.3H), 2.20-2.35(m, 0.7H), 2.35-2.50(m, 0.3H), 2.55-2.76(m, 0.7H), 3.60-4.35(m, 8H), 5.48(d, J=4Hz, 0.7H), 5.85(d, J=4Hz, 0.3H), 7.50-7.80 (m, 5H)
105		3450, 1768, 1599, 1507, 1370	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 2.05-2.25(m, 1H), 2.50-2.65(m, 1H), 3.30-3.50(m, 4H), 3.70-3.85(m, 1H), 3.90-4.15(m, 2H), 5.78-5.82(m, 1H), 6.64(d, J=8Hz, 2H), 6.72(t, J=7Hz, 1H), 7.24(t, J=7Hz, 2H)
106		1765, 1592, 1376	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.95-2.10 (m, 1H), 2.50-2.60(m, 1H), 3.00-3.10(m, 2H), 3.20-3.45(m, 4H), 3.45-3.60(m, 2H), 3.90-4.10(m, 3H), 5.68(d, J=4Hz, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H)

【表 3 2】

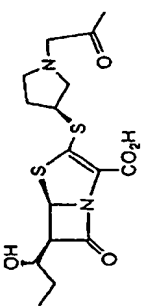
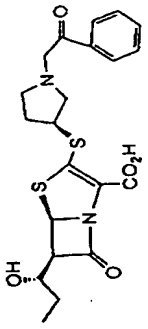
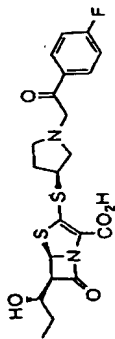
表 3 2

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
107		3360, 1764, 1577, 1376	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 2.05-2.12(m, 1H), 2.52-2.62(m, 1H), 3.35-3.45(m, 3H), 3.53-3.65(m, 2H), 3.75-3.85(m, 1H), 3.90(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 3.93-4.02(m, 1H), 4.05-4.52(m, 1H), 5.00-5.05(m, 1H), 5.71(d, J=4Hz, 1H), 7.31(d, J=7Hz, 1H), 7.38(t, J=7Hz, 1H), 7.44(d, J=7Hz, 1H)
108		3350, 1762, 1582, 1381	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.58(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.50-2.60(m, 1H), 3.20-3.45(m, 4H), 3.45-3.55(m, 1H), 3.65-3.75(m, 1H), 3.89(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 3.95-4.00(m, 1H), 4.00-4.08(m, 1H), 4.97(dd, J=10Hz, 3Hz, 1H), 5.69(d, J=4Hz, 1H), 7.25-7.32(m, 1H), 7.37(t, J=7Hz, 2H), 7.43(d, J=7Hz, 2H)
109		3430, 1782, 1612, 1436	(CD ₃ OD) 0.98-1.03(m, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.80-1.98(m, 1H), 2.00-2.15(m, 1H), 2.40-2.55(m, 1H), 3.55-4.20(m, 7H), 5.60, 5.80(bs, total 1H), 7.40-7.55(m, 5H)

【0617】

【表 3 3】

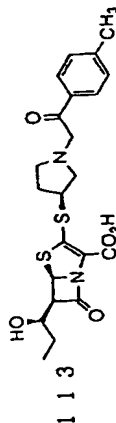
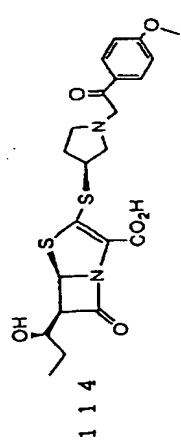
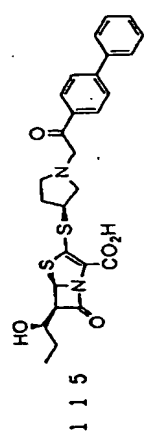
表 3 3

实施例 番号	構造式	IR (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
110		3400, 1762, 1580, 1375	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 1H), 1.85-2.03(m, 2H), 2.16(s, 3H), 2.40-2.50(m, 1H), 3.04-3.18(m, 3H), 3.45-3.55(m, 1H), 3.89(s, 2H), 3.90-4.00(m, 3H), 5.72(d, J=4Hz, 1H)
111		3430, 1772, 1694, 1595, 1376	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.50-2.60(m, 1H), 3.20-3.30(3H, m), 3.62-3.70(m, 1H), 3.90-4.08(m, 3H), 4.58(s, 2H), 5.72(d, J=3Hz, 1H), 7.53(t, J=7Hz, 2H), 7.66(t, J=7Hz, 1H), 8.00(d, J=7Hz, 2H)
112		3400, 1768, 1600, 1377, 1237	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.58(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.45-2.60(m, 1H), 3.15-3.40(m, 3H), 3.60-3.70(m, 1H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.00-4.08(m, 1H), 4.53(s, 2H), 5.72(d, J=5Hz, 2H), 7.26(t, J=9Hz, 2H), 8.09(dd, J=12Hz, 5Hz, 2H)

【0618】

【表 3 4】

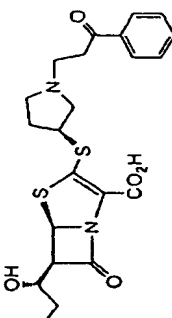
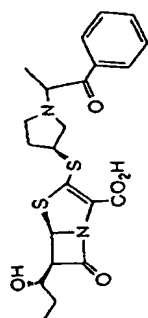
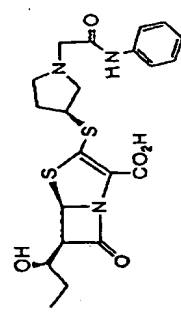
表 3 4

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
113		3410, 1770, 1605, 1376	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.97-2.05(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.47-2.57(m, 1H), 3.20-3.35(m, 2H), 3.65-3.72(m, 1H), 3.90-4.08(m, 4H), 4.57(s, 2H), 5.71(d, J=4Hz, 1H), 7.35(d, J=8Hz, 2H), 7.90(d, J=8Hz, 2H)
114		3450, 1772, 1600, 1378	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.42-1.55(m, 1H), 1.82-1.95(m, 1H), 1.95-2.10(m, 1H), 2.45-2.65(m, 1H), 3.20-3.45(m, 4H), 3.74(dd, J=12Hz, 7Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.90-3.95(m, 2H), 4.00-4.10(m, 1H), 4.66(s, 2H), 5.71(d, J=3Hz, 1H), 7.05(d, J=9Hz, 2H), 8.00(d, J=9Hz, 2H)
115		3394, 1770, 1688, 1604, 1373	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.57(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.95-2.05(m, 1H), 2.50-2.58(m, 1H), 3.12-3.18(m, 1H), 3.2-3.3(bs, 1H), 3.62-3.70(m, 1H), 3.90-4.08(m, 3H), 4.54(s, 2H), 5.71(d, J=4Hz, 1H), 7.43(q, J=4Hz, 1H), 7.48(t, J=8Hz, 2H), 7.69(d, J=7Hz, 2H), 7.79(d, J=8Hz, 2H), 8.09(d, J=8Hz, 2H)

【0619】

【表 3 5】

表 3 5

実施例 番号	構造式	IR (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
116		3390, 1765, 1682, 1581, 1378	(CD ₃ OD) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 1H), 1.80-2.05(m, 2H), 2.45-2.55(m, 1H), 3.1-3.7(m, 8H), 3.87(dd, J=10Hz, 4H), 3.90-4.05(m, 2H), 5.67(d, J=4Hz, 1H), 7.51(t, J=7Hz, 2H), 7.61(t, J=7Hz, 1H), 8.01(d, J=7Hz, 2H)
117		3400, 1772, 1590, 1375	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.49(d, 3H, J=6Hz), 1.45-1.55(m, 1H), 1.85-2.10(m, 2H), 2.45-2.55(m, 1H), 3.05-3.25(m, 2H), 3.50-3.60, 3.65-3.75(total 1H, m), 3.87-4.05(m, 3H), 5.69, 5.71(d, 各々 J=3Hz, total 1H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.67(t, J=7Hz, 1H), 8.05-8.10(m, 2H)
118		3490, 1769, 1600, 1558, 1380	(CD ₃ OD-CD ₃ CO ₂ D-D ₂ O) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.40-1.60(m, 1H), 1.80-2.10(m, 2H), 2.5-2.6(m, 1H), 3.15-3.4(m, 3H), 3.60(dd, J=9Hz, 6Hz, 1H), 3.90(ABq, J=30Hz, 18Hz, 2H), 3.92-4.00(m, 2H), 4.03-4.14(m, 1H), 5.76(d, J=3Hz, 1H), 7.12(t, J=9Hz, 1H), 7.33(t, J=9Hz, 2H), 7.57(dd, J=9Hz, 1Hz, 2H)

【0620】

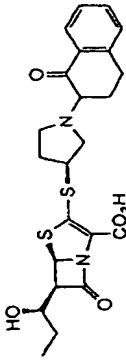
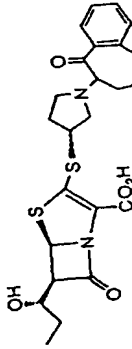
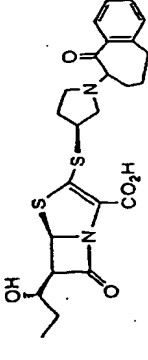
【表 3 6】

表 3 6

實施例 番号	構造式	I R (cm^{-1})	^1H NMR (δ ppm)
119		3320, 1768, 1682, 1581, 1377	(CD_3OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.57(m, 1H), 1.82-1.95(m, 2H), 2.37-2.50(m, 1H), 2.80-2.87(m, 1H), 2.94(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 2.97-3.05(m, 1H), 3.23(dd, J=10Hz, 7Hz, 1H), 3.40(ABq, J=25Hz, 15Hz, 2H), 3.85-3.97(m, 3H), 4.40(ABq, J=23Hz, 15Hz, 2H), 5.70(d, J=3Hz, 1H), 7.2-7.35(m, 5H)
120		1764, 1720, 1381, 1284	(異性体A) ($\text{CD}_3\text{OD}-\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{D}_2\text{O}$) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.80-1.90(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.60-2.73(m, 1H), 3.03(dd, J=9Hz, 2Hz, 1H), 3.50-3.70(m, 2H), 3.60-3.70(m, 1H), 3.92-4.02(m, 2H), 4.07(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 4.20-4.30(m, 1H), 5.40(br. d, J=5Hz, 1H), 5.80(d, J=4Hz, 1H), 7.76(t, J=7Hz, 1H), 7.88-8.00(m, 3H)
		1763, 1724, 1373, 1284	(異性体B) ($\text{CD}_3\text{OD}-\text{CD}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{D}_2\text{O}$) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.80-1.92(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.65-2.75(m, 1H), 3.00-3.10(m, 1H), 3.42-3.52(m, 2H), 3.60-3.70(m, 1H), 3.90-4.00(m, 2H), 4.05(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 5.38(br. d, 1H), 5.80(d, J=4Hz, 1H), 7.75(t, J=7Hz, 1H), 7.88-7.98(m, 3H)

【表 3 7】

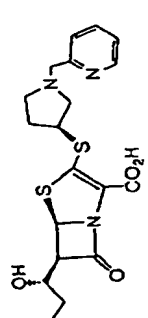
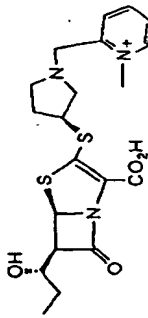
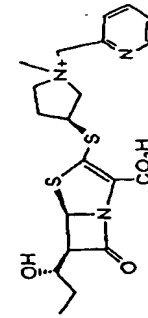
表 3 7

実施例 番号	構造式	IR (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
121		1775, 1370	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.57(m, 1H), 1.75-1.95(m, 2H), 2.15-2.25(m, 1H), 2.30-2.45(m, 2H), 2.50-2.60(m, 2H), 2.85-3.05(m, 3H), 3.40-3.50(m, 1H), 3.65-3.70(m, 1H), 3.8-4.0(m, 2H), 5.70-5.75(m, 1H), 7.45(t, J=8Hz, 1H), 7.50(t, J=7Hz, 1H), 7.58(t, J=8Hz, 1H), 7.95(d, J=8Hz, 1H)
		3440, 1772, 1560, 1380	(異性体 A) (CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.34-1.50(m, 2H), 1.72-2.0(m, 4H), 3.20-3.45(m, 3H), 2.70-2.90(m, 4H), 3.16(dd, J=11Hz, 7Hz, 1H), 3.8-3.9(m, 1H), 3.9-4.0 (bs, 3H), 5.7(bs, 1H), 7.3-7.55(m, 4H)
122		1772, 1558, 1374	(異性体 B) (CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.34-1.60(m, 2H), 1.75-1.95(m, 4H), 2.2-2.4(m, 3H), 2.65-2.90(m, 4H), 3.40-3.50(m, 1H), 3.85-3.95(bs, 3H), 3.95-4.05(m, 1H), 5.70(bs, 1H), 7.3-7.55(m, 4H)

【0622】

【表 3 8】

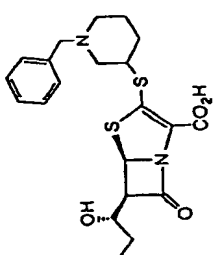
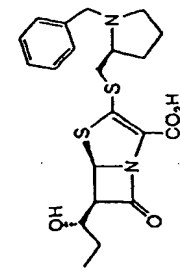
表 3 8

实施例 番 号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
1 2 3		3400, 1769, 1672, 1376	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.43-1.57(m, 1H), 1.82-1.95(m, 1H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.52-2.62(m, 1H), 3.30-3.42(m, 3H), 3.62-3.72(m, 1H), 3.90-3.98(m, 2H), 4.05-4.12(m, 1H), 4.34(s, 2H), 5.71(d, J=4Hz, 1H), 7.39(t, J=5Hz, 1H), 7.49(d, J=7Hz, 1H), 7.86(dt, J=8Hz, 2H), 8.60(d, J=5Hz, 1H)
1 2 4		3380, 1762, 1580, 1360	(CD ₃ OD) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.42-1.58(m, 1H), 1.77-1.95(m, 2H), 2.35-2.45(m, 1H), 2.66(q, J=8Hz, 1H), 2.85-2.92(m, 1H), 2.92-3.05(m, 2H), 3.83(dd, J=10Hz, 4Hz, 2H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.41(s, 3H), 5.58(d, J=4Hz, 1H), 7.93(t, J=7Hz, 1H), 8.20(d, J=8Hz, 1H), 8.54(t, J=8Hz, 1H), 8.86(d, J=6Hz, 1H)
1 2 4		3400, 1762, 1586, 1375	(CD ₃ OD) 1.03(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.57(m, 1H), 1.85-1.97(m, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.70-2.85(m, 1H), 3.25(s, 3H), 3.67-3.85(m, 2H), 3.87-4.05(m, 3H), 4.20-4.30(m, 1H), 4.42-4.50(m, 1H), 4.67(abq, J=17Hz, 3Hz, 2H), 5.70(d, J=4Hz, 1H), 7.52(dd, J=8Hz, 5Hz, 1H), 7.63(d, J=7Hz, 1H), 7.95(dt, J=8Hz, 2Hz, 1H), 8.72(d, J=4Hz, 1H)

【0 6 2 3】

【表 3 9】

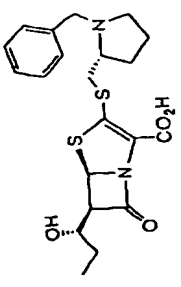
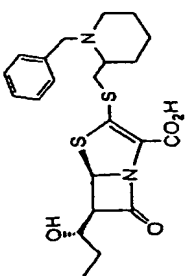
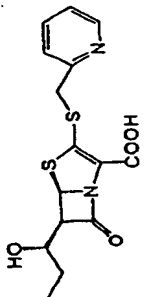
表 3 9

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
1 2 5		3400, 1772, 1593, 1376	<p>(異性体 A) (CD₃OD-D₂O) 1.05(t, J=7Hz, 3H), 1.55-1.65(m, 1H), 1.85-2.30(m, 6H), 2.42-2.55(m, 1H), 3.10-3.50(m, 5H), 3.55-3.72(m, 1H), 3.80-4.00(m, 2H), 4.08(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 4.40(ABq, J=33Hz, 14Hz, 2H), 5.72(d, J=4Hz, 1H), 7.40-7.55(m, 5H)</p> <p>(異性体 B) (CD₃OD-D₂O) 7.40-7.60(5H, m), 5.64(1H, d, J=3.5Hz), 4.45, 4.34(各々 1H, d, J= 12.9Hz), 4.05-4.20(1H, m), 4.04(1H, dd, J=4.0Hz, 10.4Hz), 3.87- 4.06(1H, m), 3.58-3.72(1H, m), 3.37-3.50(1H, m), 3.21-3.36(1H, m), 2.99-3.12(1H, m), 2.42-2.62(1H, m), 2.03-2.32(2H, m), 1.89- 2.01(1H, m), 1.71-1.89(1H, m), 1.42-1.60(1H, m), 0.97(3H, t, J=7.4Hz)</p>
1 2 6		3426, 1769, 1578, 1377	<p>(D₂O-CD₃OD) 7.53(2H, d, J=3.5Hz), 7.45(3H, s), 5.74(1H, d, J=3.8Hz), 4.49(1H, d, J=13.1Hz), 4.34(1H, d, J=13.1Hz), 4.09(1H, dd, J=3.9Hz, 10.5Hz), 3.94-4.05(1H, m), 3.84-3.94(1H, m), 3.62-3.75(1H, m), 3.40-3.51(1H, m), 3.13-3.34(2H, m), 2.45-2.59(1H, m), 2.20-2.31(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 1.97-2.10(1H, m), 1.84-1.97(1H, m), 1.55-1.70(1H, m), 1.05(3H, t, J=7.4Hz)</p>

【0 6 2 4】

【表 4 0】

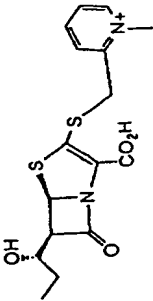
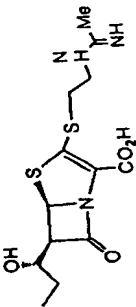
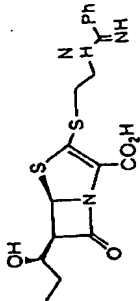
表 4 0

実施例 番 号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
1 2 7		3404, 1770, 1586, 1376	(D ₂ O-MeOD) 7.41-7.60(5H, m), 5.72(1H, d, J=3.4Hz), 4.50(1H, d, J=12.9Hz), 4.31(1H, d, J=13.4Hz), 4.13-4.28(1H, m), 4.09(1H, dd, J=3.5Hz, 9.9Hz), 3.91-4.03(1H, m), 3.81-3.77(1H, m), 3.40-3.54(1H, m), 3.24-3.40(1H, m), 3.05(1H, dd, J=10.9Hz, 15.8Hz), 3.48-3.65(1H, m), 2.07-2.34(2H, m), 1.89-2.07(1H, m), 1.71-1.89(1H, m), 1.45- 1.61(1H, m), 0.97(3H, t, J=7.4Hz)
1 2 8		3430, 1774, 1596, 1371	(CD ₃ OD-D ₂ O) 0.99, 0.96(3H, 各々 t, J=7.4Hz, 7.9Hz), 1.48-1.61(1H, m), 1.61- 2.04(6H, m), 2.04-2.41(1H, m), 3.13-3.36(1H, m), 3.36-3.67(4H, m), 3.74-3.86(1H, m), 3.90-4.16(2H, m), 4.22-4.57(1H, m), 5.64, 5.47(1H, 各々 d, J=4.4Hz), 7.51(5H, s)
1 2 9		3410, 1758, 1597	(D ₂ O) 8.44-8.55(1H, m), 7.85(1H, t, J=7.7Hz), 7.53(1H, d, J=8.0Hz), 7.33- 7.43(1H, m), 5.62(1H, d, J=3.9Hz), 4.42(1H, d, J=14.2Hz), 4.20(1H, d, J=14.2Hz), 3.98(1H, dd, J=3.7Hz, 10.3Hz), 3.83-3.94(1H, m), 1.76- 1.93(1H, m), 1.42-1.62(1H, m), 0.98(3H, t, J=7.4Hz)

【0 6 2 5】

【表 4 1】

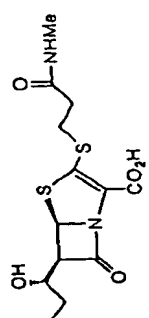
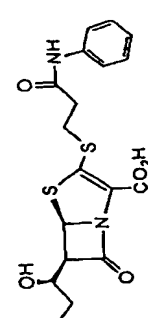
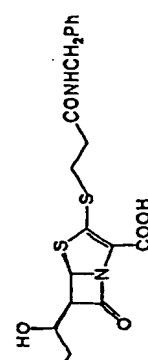
表 4 1

実施例 番号	構造式	IR (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
130		3380, 1762, 1577, 1375	(CD ₃ OD-D ₂ O) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.40-1.55(m, 1H), 1.82-1.94(m, 1H), 3.75-3.82(m, 1H), 3.88(dd, J=11Hz, 4Hz, 1H), 4.45(s, 3H), 7.94(t, J=6Hz, 1H), 8.03(d, J=7Hz, 1H), 8.46(t, J=7Hz, 1H), 8.86(d, J=6Hz, 1H)
131		3256, 1766, 1584, 1378	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 2.23(s, 3H), 2.98-3.05(m, 1H), 3.18-3.26(m, 1H), 3.57(t, J=6Hz, 2H), 3.88(dd, J=10Hz, 4Hz), 3.90-4.00(m, 1H), 5.67(d, J=4Hz, 1H)
132		3400, 1762, 1379	(CD ₃ OD) 0.99(t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.55(m, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 3.10-3.20(m, 1H), 3.78(t, J=6Hz, 2H), 3.85-3.95(m, 2H), 5.56(d, J=3Hz, 1H), 7.60(t, J=7Hz, 2H), 7.72(t, J=7Hz, 1H), 7.76(d, J=7Hz, 2H)

【0626】

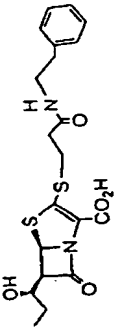
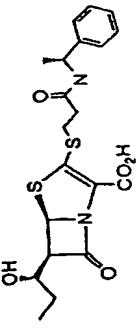
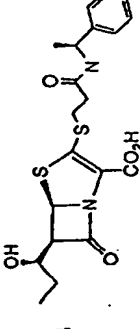
【表 4 2】

表 4 2

实施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
133		3330, 1762, 1578, 1380	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.42-1.55(m, 1H), 1.82-1.98(m, 1H), 2.56(dt, J=8Hz, 2Hz, 2H), 2.71(s, 3H), 3.00-3.30(m, 2H), 3.84(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 3.90-4.00(m, 1H), 5.66(d, J=4Hz, 1H)
134		3420, 1768, 1668, 1599, 1551, 1500, 1378	(CD ₃ OD) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.55(m, 1H), 1.82-1.95(m, 1H), 2.77-2.85(m, 2H), 3.15-3.25(m, 1H), 3.86(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 3.92-4.00(m, 1H), 5.68(d, J=4Hz, 1H), 7.07(t, 1H, J=7Hz, 1H), 7.28(t, J=7Hz, 2H), 7.52(d, J=7Hz, 2H)
135		3384, 1758, 1595	(D ₂ O) 7.30-7.50(5H, m), 5.72(1H, s), 4.37-4.52(2H, m), 3.99-4.11 (2H, m), 3.29-3.40(1H, m), 3.14-3.29(1H, m), 2.75(2H, t, J=6.7Hz), 1.77-1.92(1H, m), 1.57-1.63(1H, m), 0.97(3H, t, J=7.5Hz)

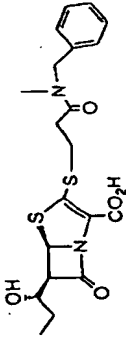
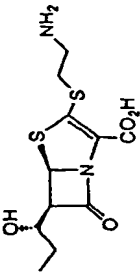
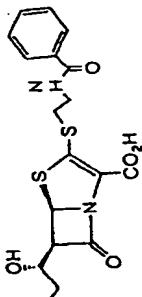
【0627】

【表 4 3】

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
136		3330, 1768, 1651, 1562, 1380	(CD ₃ OD-D ₂ O) 0.99(t, 3H, J=7Hz), 1.45-1.60(m, 1H), 1.75-1.95(m, 1H), 2.58(t, J=7Hz, 2H), 2.80(t, J=7Hz, 2H), 3.02-3.25(m, 2H), 3.40-3.50(m, 2H), 3.92-4.05(m, 2H), 5.74(d, J=3Hz, 1H), 7.20-7.35(m, 5H)
137		3330, 1772, 1651, 1376	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.44(d, J=7Hz, 3H), 1.47-1.55(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 2.65(t, J=7Hz, 2H), 3.10-3.20(m, 1H), 3.20-3.30(m, 1H), 3.89(dd, J=10Hz, 4Hz, 1H), 3.95-4.00(m, 1H), 5.00(quint, J=6Hz, 1H), 5.70(d, J=4Hz, 1H), 7.2(bs, 1H), 7.27-7.35(m, 5H)
138		3280, 1770, 1654, 1540, 1380	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.44(d, J=7Hz, 3H), 1.45-1.58(m, 1H), 1.85- 1.95(m, 1H), 2.65(dt, J=7Hz, 3Hz, 2H), 3.10-3.20(m, 1H), 3.25- 3.30(m, 1H), 3.88-3.98(m, 2H), 4.95-5.05(m, 1H), 5.71(d, J=4Hz, 1H), 7.2(bs, 1H), 7.25-7.35(m, 5H)

【0628】

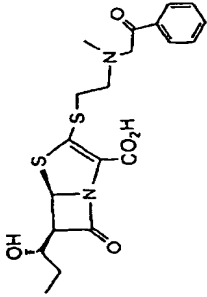
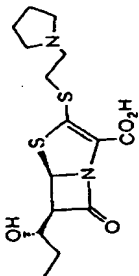
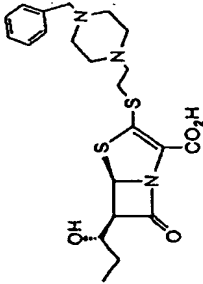
【表 4 4】

表 4 4	表 4 4	表 4 4	表 4 4	表 4 4
实施例 番 号	构 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)	
1 3 9		3400, 1773, 1625, 1494, 1406, 1124	(CD ₃ OD-D ₂ O) 0.90-1.05(m, 6H), 1.40-1.60(m, 1H), 1.70-1.90(m, 1H), 2.90-2.98(m, 2H), 3.00, 3.01(s, total 3H), 3.20-3.45, 3.60-3.70(m, total 2H), 3.90-4.10(m, 2H), 4.60, 4.65(s, total 2H), 5.50, 5.77(d, J=4Hz, total 1H), 7.20-7.40(m, 5H)	
1 4 0		3400, 1771, 1560, 1374	(D ₂ O) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.42-1.85(m, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 2.95-3.20(m, 4H), 3.95-4.08(m, 1H), 5.78(d, J=3Hz, 1H)	
1 4 1		3400, 1763, 1642, 1578, 1380, 1297	(D ₂ O) 0.79(t, J=7Hz, 3H), 1.25-1.45(m, 1H), 1.45-1.65(m, 1H), 3.12-3.25(m, 1H), 3.30-3.52(m, 2H), 3.52-3.65(m, 1H), 3.72-3.82(m, 1H), 3.85(dd, J=10Hz, 4H), 5.38(d, J=4Hz, 1H), 7.63(t, J=8Hz, 2H), 7.63(t, J=7Hz, 1H), 7.74(d, J=7Hz, 2H)	

【0 6 2 9】

【表 4 5】

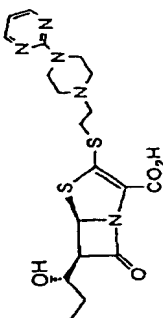
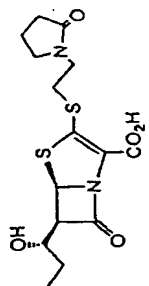
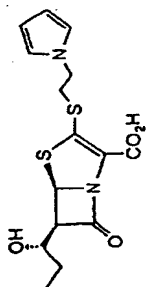
表 4 5

実施例 番号	構 造 式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
1 4 2		3390, 1764, 1693, 1596, 1377	(CD ₃ OD) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.58(m, 1H), 1.80-1.95(m, 1H), 2.72(s, 3H), 3.15-3.30(m, 4H), 3.87-4.02(m, 2H), 4.50(s, 2H), 5.73(d, J=4Hz, 1H), 7.53(t, J=8Hz, 2H), 7.65(t, J=8Hz, 1H), 8.02(dd, J=8Hz, 1H, 2H)
1 4 3		3422, 1774, 1686, 1377	(CD ₃ OD-D ₂ O) 5.85(1H, d, J=4.0Hz), 4.01-4.20(2H, m), 3.62-3.79(2H, m), 3.56(2H, t, J=6.9Hz), 3.20-3.50(3H, m), 3.01-3.20(1H, m), 1.93-2.28(4H, m), 1.85-1.93(1H, m), 1.47-1.63(1H, m), 0.99(3H, t, J=7.4Hz)
1 4 4		3420, 1764, 1578, 1376	(CD ₃ OD-D ₂ O) 7.49(5H, s), 5.76(1H, s), 4.00-4.20(2H, m), 4.04(2H, s), 2.75-3.28(10H, m), 1.79-2.92(1H, m), 1.48-1.60(1H, m), 1.00(3H, t, J=5.9Hz)

【0630】

【表 4 6】

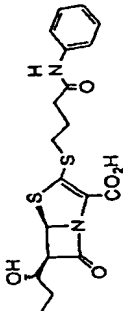
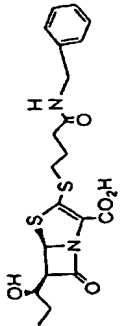
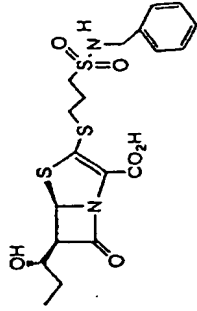
表 4 6

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
1 4 5		3424, 1770, 1586, 1366	(D ₂ O) 8.45(2H, d, J=5.0Hz), 6.87(1H, t, J=4.9Hz), 5.88(1H, d, J=3.5Hz), 3.99-4.20(2H, m), 3.32-3.69(10H, m), 3.25-3.32(2H, m), 1.75-1.91 (1H, m), 1.45-1.62(1H, m), 0.99(3H, t, J=7.4Hz)
1 4 6		3397, 1768, 1666, 1377	(CD ₃ OD-D ₂ O) 5.75(1H, s), 3.96-4.10(2H, m), 3.49-3.69(4H, m), 3.20-3.30 (1H, m), 3.01-3.12(1H, m), 2.34-2.49(2H, m), 1.98-2.11(2H, m), 1.78-1.92(1H, m), 1.46-1.61(1H, m), 0.99, 1.00(3H, 各々 t, J=7.3Hz)
1 4 7		3431, 1765, 1676, 1499, 1383	(CD ₃ OD-D ₂ O) 6.81(2H, t, J=2.0Hz), 6.14(2H, t, J=2.0Hz), 5.68(1H, dd, J=1.5Hz, 2.5Hz), 4.20-4.30(2H, m), 3.95-4.04(2H, m), 3.35-3.51(1H, m), 3.18-3.35(1H, m), 1.75-1.90(1H, m), 1.40-1.61(1H, m), 0.99(3H, t, J=7.4Hz)

【0631】

【表 4 7】

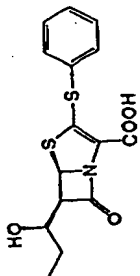
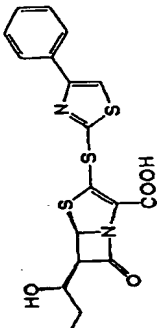
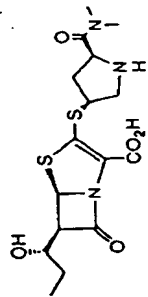
表 4 7

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
148		3400, 1770, 1664, 1600, 1546, 1445	(CD ₃ OD) 0.98(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.75-1.90(m, 1H), 2.12(quint, J=7Hz, 2H), 2.56(t, J=7Hz, 2H), 3.00-3.25(m, 2H), 3.90-4.05(m, 2H), 5.72(d, J=4Hz, 1H), 7.20(t, J=7Hz, 1H), 7.30-7.50(m, 4H)
149		3400, 1768, 1649	(CD ₃ OD) 0.99(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.60(m, 1H), 1.75-1.90(m, 1H), 2.03(quint, J=7Hz, 2H), 2.42(t, J=7Hz, 2H), 2.90-3.00(m, 1H), 3.00-3.10(m, 1H), 3.92-4.05(m, 2H), 4.36(s, 2H), 5.73(d, J=4Hz, 1H), 7.28-7.40(m, 5H)
150		3400, 1772, 1304, 1138	(CD ₃ OD) 1.02(t, J=7Hz, 3H), 1.45-1.58(m, 1H), 1.85-1.95(m, 1H), 2.08-2.20(m, 1H), 2.92-3.02(m, 1H), 3.93-3.98(m, 2H), 4.23(s, 2H), 5.72(d, J=4Hz, 1H), 7.25- 7.40(m, 5H)

【0632】

【表 4 8】

表 4 8

実施例 番号	構造式	I R (cm ⁻¹)	N M R (δ ppm)
151		3374, 1773, 1684	(CD ₂ OD) 7.64(2H, d, J=6.8Hz), 7.33-7.52(3H, m), 5.57(1H, d, J=3.5Hz), 3.80-3.92 (2H, m), 1.80-1.92(1H, m), 1.38-1.53(1H, m), 0.98(3H, t, J=7.4Hz)
152		1766, 1596, 1386	(D ₂ O) 0.93(3H, t, J=7.3Hz), 1.4-1.55(1H, m), 1.7-1.85(1H, m), 3.9- 4.1(2H, m), 5.69(1H, s), 7.4-7.6(3H, m), 7.87(2H, d, J=7.6Hz), 8.00(1H, s)
153		3419, 1767, 1631, 1376	(D ₂ O) 1.01(t, J=7Hz, 3H), 1.50-1.65(m, 1H), 1.80-1.95(m, 2H), 2.90-3.00(m, 1H), 2.99(s, 3H), 3.08(s, 3H), 3.40-3.47(m, 1H), 3.57-3.65(m, 1H), 4.02-4.18(m, 3H), 4.48(t, J=8Hz, 1H), 5.81(d, J=3Hz, 1H)

製剤実施例 1

カプセル剤：

以下の組成および製造方法により、カプセル剤を調製した。なお、活性成分としては、本発明化合物のいずれであってもよい。

【0634】

(組成)

	組成 1	組成 2
(1) 活性成分	250mg	100mg
(2) トウモロコシデンプン	20mg	10mg
(3) ステアリン酸マグネシウム	5mg	2mg
全量	275mg	112mg

【0635】

(製法)

カプセル1個当り、上記組成量となるように成分(1)及び(2)を取り、適当な混合機でまぜ、更に成分(3)を加え、さらに混合した。

得られた混合物をカプセル封入機を使用してカプセルに充填した。

【0636】

製剤実施例 2

錠剤：

以下の組成および製造方法により、錠剤を調製した。なお、活性成分としては、本発明化合物のいずれであってもよい。

【0637】

(組成)

(1) 活性成分	250mg
(2) 乳糖	55mg
(3) トウモロコシデンプン	40mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	5mg
全量	350mg

【0638】

(製 法)

錠剤1錠当り上記組成量となるように、成分(1)～(3)を取り、適当な混合機で混合した。

更に成分(4)を加えて数分間混合した。この混合物を適当な錠剤成形機で所定の大きさ及び重さに圧縮した。

【0639】

製 剤 実 施 例 3

注 射 用 剤 :

以下の製造方法により、注射剤を調製した。なお、活性成分としては、本発明化合物のいずれであってもよい。

【0640】

(製 法)

活性成分の無菌水溶液を、活性成分が1.0 g、0.5 g又は0.25 gとなるように20 ml、10 ml又は5 mlのアンプル中に充填、熔封して注射剤を得た。

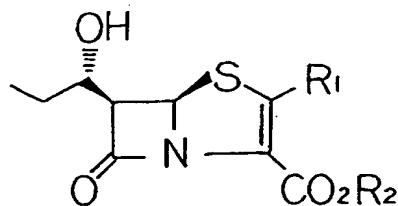
以 上

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 次の一般式 (I) :

【化1】



(I)

(式中、 R_1 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアラルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアルケニルチオ基、置換もしくは無置換のアラルキルチオ基、置換もしくは無置換のアリールチオ基、置換もしくは無置換の複素環基、置換もしくは無置換の複素環チオ基、置換もしくは無置換のアシルチオ基または水素原子を示し、 R_2 は水素原子またはカルボキシル基の保護基を示す)

で表されるペネム誘導体またはその薬理学上許容されうる塩。

【効果】 本発明化合物 (I) は、その立体構造および6位置換基から見て、従来知られているペネム化合物のいずれとも相違する新規な化合物である。化合物 (I) は強い抗菌活性を示し、特にMRSAに対し強い活性を示すものであり、

汎用の抗菌剤の他、一般の抗菌剤に効果が認められないMRSA用抗菌剤としても有用なものである。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】
【識別番号】 000001904
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号
【氏名又は名称】 サントリー株式会社
【代理人】 申請人
【識別番号】 100086324
【住所又は居所】 東京都千代田区神田佐久間町3丁目22番 神田S
Kビル6階 小野国際特許事務所
【氏名又は名称】 小野 信夫

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001904]

1. 変更年月日 1990年 8月13日
[変更理由] 新規登録
住 所 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号
氏 名 サントリー株式会社